HANDBUCH

DER

TROPENKRANKHEITEN

UNTER MITWIRKUNG VON

Prof. Dr. Upendra Náth Brahmachari-Calcutta, Dr. Carlos Chagas-Rio de Janeiro, Prof. Dr. Miguel Couto-Rio de Janeiro, Prof. Dr. Hermann Dold-Marburg (Lahn), Geh. San.-Rat Dr. Adolf Eysell-Kassel, Prof. Dr. Edwin Stanton Faust-Basel, Prof. Dr. P. C. Flu-Leiden, Prof. Dr. Karl Justi-Marburg (Lahn), Prof. Dr. Paul Knuth-Landsberg (Warthe), Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Paul Krause-Münster, Oberstabsarzt Dr. Richard Kudicke-Frankfurt (M.), Prof. Dr. Arthur Looss † -Gießen, Oberregierungsrat Dr. P. Manteufel-Berlin, Prof. Dr. Martin Mayer-Hamburg, Dr. Karl Mense jr.-Kassel, Prof. Dr. M. Miyajima-Tokio, Prof. Dr. Juliano Moreira-Rio de Janeiro, Prof. Dr. Peter Mühlens-Hamburg, Obermedizinalrat Prof. Dr. Bernhard Nocht-Hamburg, Prof. Dr. Albert Plehn-Berlin, Marineobergeneralarzt Prof. Dr. Filippo Rho-Preßburg, Prof. Dr. Henrique da Rocha-Lima-Hamburg, Marinegeneralstabsarzt Prof. Dr. Reinhold Ruge-Klotzsche b. Dresden, Prof. Dr. Claus Schilling-Berlin, Prof. Dr. Victor Schilling-Berlin, Prof. Dr. Wilhelm Schüffner-Amsterdam, Prof. Dr. Georg Sticker-Würzburg, Prof. Dr. N. H. Swellengrebel-Amsterdam, Dr. P. J. du Toit-Onderstepoort b. Pretoria, Marinegeneralarzt Prof. Dr. Hans Ziemann-Berlin-Charlottenburg

HERAUSGEGEBEN VON

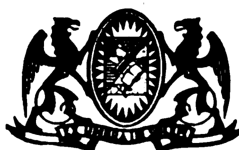
PROF. DR. CARL MENSE

KASSEL

DRITTE AUFLAGE

DRITTER BAND

MIT 152 ABBILDUNGEN IM TEXT UND 7 FARBIGEN TAFELN



1924

LEIPZIG - VERLAG VON JOHANN AMBROSIUS BARTH

MALARIA

UND

SCHWARZWASSERFIEBER

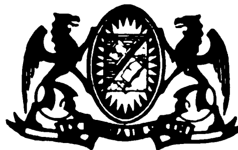
(AUS DEM PATHOLOGISCHEN MUSEUM DER UNIVERSITÄT BERLIN)

VON

PROF. DR. HANS ZIEMANN
GENERALARZT A. D., BERLIN-CHARLOTTENBURG

DRITTE AUFLAGE

MIT 152 ABBILDUNGEN IM TEXT
UND 7 FARBIGEN TAFELN



1 9 2 4

LEIPZIG - VERLAG VON JOHANN AMBROSIUS BARTH

Printed in Germany.

Vorwort zur 3. Auflage.

Bereits die 2. Auflage war gegenüber der 1. zu neun Zehntel als ein völlig neues Werk zu betrachten. Die Erfahrungen des Weltkrieges hatten aber darin nur zum Teil Verwertung finden können. Seitdem ist die Literatur über Malaria in das Gigantische angeschwollen. Hunderte, ja Tausende von Publikationen sind erschienen, deren Autoren sehr, sehr oft als Neues auftischten, was schon längst gesicherter Besitz der Tropenärzte war. Es kam das größtenteils daher, daß die betreffenden Autoren die frühere Literatur nicht oder nicht genügend kannten bzw. sich auf den Kriegsschauplätzen nicht verschaffen konnten. Es war daher ganz unmöglich, jeden Autor zu erwähnen. Ich hoffe aber, daß der weitaus größte Teil der wichtigeren Weltliteratur, soweit überhaupt zugänglich, Verwendung gefunden hat.

Das Beispiel derer, die die deutsche Wissenschaft auch wissenschaftlich totschweigen wollen, ist also nicht nachgeahmt. Durch Benutzung vieler Abkürzungen, Streichen alles irgend Entbehrlichen, ist es gelungen, trotz erheblicher Vermehrung der Abbildungen und des vielen neuen Inhaltes den Umfang des Buches nicht zu vergrößern. Speziell die Kapitel über Mücken, Epidemiologie, Therapie, Provokationsmethoden, Chinin, Prophylaxe, Kriegsmalaria und Schwarzwasserfieber sind, entsprechend den neuesten Resultaten der Wissenschaft, weitgehend umgearbeitet.

Zum Glück konnte Verf. während des Weltkrieges und nach demselben praktisch ein geradezu ungeheures Malariamaterial selber klinisch verwerten, speziell während der Tätigkeit als beratender Hygieniker in Syrien und Palästina und nach dem Kriege als Facharzt für tropische Kranken bei den Versorgungsbehörden in Berlin.

So hoffe ich, daß der Leser hier nicht nur leere Bücherweisheit findet, sondern Verbindung der klinischen Erfahrung mit den Richtlinien der modernen Medizin und vor allem auch Einheitlichkeit der Auffassung und Darstellung. Der architektonische Aufbau im ganzen, der eines auf dem anderen aufbaut, die Trennung des allgemein Wichtigen von dem mehr rein wissenschaftlich bzw. kasuistisch Bemerkenswerten durch Groß- und Kleindruck, die scharfe Einteilung in viele Kapitel und Unterkapitel sind beibehalten.

Auf diese Weise soll nicht nur dem Fachmann der ganze gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse vermittelt, sondern auch dem praktischen Arzte und dem Studierenden die Einführung in einen der interessantesten Abschnitte der menschlichen Pathologie erleichtert werden. Gehört doch die Malaria neben der Syphilis zu den am meisten proteusartig verlaufenden und daher alle modernen Probleme der Medizin berührenden Erkrankungen. Vor allem aber hat die Malaria während und nach dem Weltkriege wegen der Hunderttausende von chronisch malariakranken früheren Soldaten auch eine ungeheure

praktische Bedeutung gewonnen, nicht nur für Deutschland, sondern auch für die „Siegerstaaten", d. h. ungefähr die ganze übrige Welt. Die Zeit ist längst vorbei, wo ein Malariabuch nur den Tropen- und Kolonialarzt interessierte.

Möge auch dieser dritten Auflage die überaus warme Aufnahme beschieden sein, die die zweite schnell vergriffene im In- und wissenschaftlich neutralen und wahrhaft objektiv denkenden Auslande gefunden hat.

Berlin, im Sept. 1924.
(Pathologisches Museum der Universität.)

Hans Ziemann.

Inhaltsverzeichnis.

Die Malaria.

Von Prof. Dr. Hans Ziemann, Berlin-Charlottenburg.

Das Schwarzwasserfieber.

Von Prof. Dr. HANS ZIEMANN, Berlin-Charlottenburg.

Verzeichnis der Tafeln.

Malaria.

Von

Hans Ziemann,
a. o. Prof. an d. Universität Berlin. Generalarzt a. D.

Mit 139 Abbildungen im Text und 6 farbigen Tafeln.

I. Bezeichnungen der Krankheit.

Die Krankheit, die wir in Folgendem genauer kennen lernen wollen, und die ihren Namen von mal aria (italienisch) = schlechte Luft hat, wird in einzelnen Gegenden und Ländern verschieden bezeichnet, z. B. als Wechselfieber, Sumpffieber, kaltes Fieber, Intermittens, Intermittent fever, Ague, Fièvre palustre, Febbre intermittente, Koorts usw.. Der Name Wechselfieber deutet schon an, daß als charakteristisches Symptom ein in bestimmten Zwischenräumen wiederkehrendes Fieberstadium zu betrachten ist.

Bezeichnungen für häufigere Abkürzungen im folgenden Text: M. = Malaria, Pa. = Parasiten, T. = Tertiana, Q. = Quartana, T.-Pa. = Tertiana-Parasiten, Q.-Pa. = Quartana-Parasiten, r. Bl. und w. Bl. = rote und weiße Blutkörperchen, Hb. = Hämoglobin, An. = Anopheles, Ch. = Chinin, Chr. = Chromatin, Schw. = Schwarzwasserfieber.

II. Geschichtliches.

A. Ältere Zeit.

Bei der ungeheuren Fülle des Stoffes, der riesigen Literatur und der Knappheit des Raumes können hier nur die wichtigsten Daten gegeben werden.

Zweifellos ist die M. eine derjenigen Krankheiten, die mit den größten Einfluß auf die Entwicklung der Menschheit ausgeübt haben, nur, daß man in früheren Jahren diesen Einfluß nicht genügend erkannte. Während man von den großen Volksseuchen die Pest und Cholera mit Erdbeben vergleichen könnte, die die Welt schwer, aber meist doch nur in größeren Absätzen erschütterten, könnte man die M. den Wirkungen regelmäßig wiederkehrender, riesiger Überschwemmungen an die Seite setzen, die immer wieder vernichteten, was der Mensch mühsam aufgebaut.

In der alten Geschichte Ägyptens scheint die M. allerdings noch keine Rolle gespielt zu haben. Jedenfalls ist in den betreffenden Papyrus keine Andeutung hierüber zu finden. Es müßte das, falls doch M. in den ältesten Zeiten Ägyptens vorgekommen wäre, sehr auffallend erscheinen, da uns doch sonst eine große Menge Einzelheiten aus dem Kulturleben der alten Ägypter übermittelt worden sind.

Nach GROFF, zitiert nach DEADERICK, soll das Wort „AAT", das man unter Aufschriften des Tempels von Denderah (Oberägypten) fand, zweifellos auf eine Krankheit, die in jedem Jahre zur selben Zeit wiederkehrte, zu beziehen sein, womit ohne Zweifel die M. gemeint wäre. Nach STRABO war aber Alexandrien zu seiner Zeit von M. frei.

In Griechenland und Süditalien hat nach W. S. H. JONES die M. sich in den ältesten Perioden der Geschichte noch nicht bemerkbar gemacht.

Im Gegensatz zu JONES glaubt aber CARDAMATIS, daß die M. in Griechenland wahrscheinlich schon früher bestanden hat. Zur Zeit des LYKURG (884 v. Chr.) fragt IPTITOS, Sohn des HAMON oder des PRAXONIDES im Orakel zu Delphi nach Mitteln zur Bekämpfung bestimmter Epidemien in Elis.

Nach CARDAMATIS hätten wir im alten Griechenland verschiedene Perioden der Zu- und Abnahme der M. je nach Zu- und Abnahme der Bevölkerung durch die Kriege zu beobachten, wovon natürlich die Bodenbebauung abhing. Attika hatte z. B. 444 v. Chr. 500000 E.

Möglicherweise handelte es sich bei der Seuche, die nach HOMER (1100 v. Chr.) während der Belagerung Trojas unter den Griechen geherrscht hat, schon um M. (? V.). Vgl. 31. Vers des 21. Buches der Ilias.

Auffallend ist aber, daß HESIOD (735 v. Chr.), obgleich er an den Ufern des jetzt sehr m.-verrufenen Kopaissees lebte, keine deutlichen Anspielungen über jene Krankheit machte. Dagegen kannten wahrscheinlich bereits THEOGNIS (550 v. Chr.) und HERODOT (490 v. Chr.) die M. Auch ARISTOPHANES (425 v. Chr.) erwähnt sie in seinen „Wespen". HIPPOKRATES kannte bereits kontinuierliche und intermittierende Fieber, die jeden 2. und 3. Tag wiederkehrten, ferner den Einfluß der Jahreszeiten und die häufigen Milzschwellungen bei M., die PLATO übrigens ebenfalls erwähnt.

Jedenfalls scheint die M. von ca. 450 vor Christus an mehr und mehr in Griechenland um sich gegriffen zu haben, so daß es nicht unmöglich wäre, wenn die Athener aus diesem Grunde der Hygiea auf der Akropolis zu jener Zeit ein Standbild errichteten. Möglich, daß die Krankheit von Asien bzw. Afrika erst nach Griechenland eingeschleppt worden ist. Auch das später m.-verseuchte Kreta, wie auch Klein-Asien, scheint in frühesten Perioden vielleicht m.-frei gewesen zu sein, da sich dort ungehindert ein blühendes Kulturleben ausbreiten konnte.

Nach den wichtigen Untersuchungen von RODENWALDT & ZEISS (1918) wäre die Bevölkerung in antiken Städten wegen der geschlossenen Bauweise im Umkreise ihrer Mauern relativ geschützt gewesen, bis nach Bildung von Sümpfen infolge Hafenversandung und Aufgabe der geschlossenen Bauweise die M. in die Städte Eingang fand, wie z. B. in dem von ihnen untersuchten, früher blühenden Ephesus in Kleinasien. Dort hausen jetzt nur noch einige hundert Jürüken und Zigeuner in elenden Hütten.

Erwähnt sei noch, daß man auch die Sage von HERKULES und der Lernäischen Hydra mit dem Kampf des Menschen mit den die M.-Seuchen bedingenden Sümpfen verband (?).

Aufgabe der Geschichtsforschung wäre es, festzustellen, ob der Niedergang des griechischen Heldenvolkes von etwa 400 v. Chr. an und später auch der des alten Rom, zum Teil wenigstens, durch die M. bedingt wurde.

Nach LENZ (1923) wäre aber, m. E. mit Recht, der Hauptgrund in dem Aussterben der körperlich und geistig hervorragenden Bevölkerungselemente und ihrem Ersatz durch Sklaven zu suchen.

In Sizilien wird das Auftreten der M. zum erstenmal erwähnt, als EMPEDOKLES (geb. nach 500 v. Chr.) in Selinus auf Sizilien die M. durch Beseitigung stagnierender Sümpfe zu bekämpfen suchte, indem er die Wässer zweier Bergbäche durch die Sümpfe durchleitete (Policlinico, Sez. prat. 1907).

In Süditalien wurde nach JONES die M. ebenfalls eingeschleppt. Er glaubt,

daß die spätere Entvölkerung des Landes jedenfalls eher auf M. als auf Kriege und ökonomische Gründe zurückzuführen sei. Vgl. auch FABBRI (1922).

Von den römischen Schriftstellern wird sie zum erstenmal von PLAUTUS (gest. 184 v. Chr.) erwähnt. Auch CATO, VARRO (116—28 v. Chr.), LIVIUS, CELSUS kannten sie bereits.

CELSUS beschreibt bereits die später zu erwähnende T. maligna als perniziöse Form.

Hochinteressant ist, daß VARRO in seinem Werk „de re rustica" schon von den Erregern der M. spricht. („Animadvertendum etiam si quo erunt loca palustria, et propter easdem causas, et quod crescunt animalia quaedam minuta, quae non possunt oculi consequi, et per aera intus in corpus, per os ac nares perveniunt atque difficiles efficiunt morbos".)

COLUMELLA (100 v. Chr.) bringt bereits die M. mit stechenden Insekten und Sümpfen in Verbindung. CICERO und SENECA erwähnen auch schon die Entvölkerung mancher Bezirke durch die M., und HORAZ spricht von Fiebern des Oktober.

Bei der historischen Beschreibung der M. in Italien ist übrigens nicht zu vergessen, daß schon in der vorrömischen Zeit große Assanierungsarbeiten vorgenommen worden sind, indem man ein Netz von kilometerlangen, mannshohen Gängen ausgrub, wodurch eine Dränage erzielt wurde, die noch zu PLINIUS' Zeiten das Bestehen blühender Städte in Latium ermöglichte. Man fand in Tuffsteinhügeln der römischen Campagna in drei Stockwerken angeordnete Dränageanlagen.

Ausgerottet wurde das Fieber aber nicht, was schon aus den Worten CICERO's hervorgeht, daß ROMULUS bei Gründung der Stadt einen gesunden Ort in verseuchter Umgebung wählte. Auch die bekannte Cloaca maxima zwischen dem Kapitol und dem Mons palatinus war nach CELLI nur eine große Dränageanlage. Auch nach STRABO (geb. 66 v. Chr.) war die Küste verseucht.

Selbst zur römischen Kaiserzeit herrschte in der römischen Campagna M., die beim Niedergang des Reiches und nach Verfall der Landwirtschaft zunahm. Um das 6. Jahrhundert herum soll die M. wieder leichter aufgetreten sein, um im späteren Mittelalter wieder mehr um sich zu greifen. Es scheinen nach CELLI[1]) Perioden der Zunahme mit solchen der Abnahme gewechselt zu haben. Ganz gewiß ist die politische Geschichte Mittel- und Süditaliens zum Teil auch eine Geschichte der M. und umgekehrt.

Die erste Kunde über das Vorkommen der M. in Ostindien finden wir vielleicht nach einer Mitteilung des früheren Gouverneurs von Ceylon, SIR HENRY BLAKE, bei gewissen alten singalesischen Schriftstellern. Dieselben sollen bereits vor mehr als 1400 Jahren das Fieber mit Mücken in Verbindung gebracht haben (vgl. Lancet 1905. Bd. I. S. 379). Ob die betreffenden Schriftsteller aber in Wirklichkeit die M. mit den Insekten ursächlich verknüpften, ist, wie auch Ross annimmt, zweifelhaft.

Die ev. Rolle, die die M. während der Völkerwanderung bei Vernichtung der germanischen Völker, die dem sonnigen Süden zustrebten, ausübte, wäre noch zu untersuchen.

Erschreckend war die Bedeutung der M. im Mittelalter für Italien, indem sie ganze Städte entvölkerte. Hochinteressante Angaben finden sich darüber bei MONTI. Inwieweit die deutschen Kaiser im Kampf mit Rom auch in der M. einen Gegner fanden, müßte ebenfalls noch erforscht werden.

Ich selbst besuchte 1897 eine alte verlassene Stadt Toskanas, Castiglione di Grosseto, die noch im 13. Jahrhundert eine erhebliche, geschichtliche Rolle spielte, später aber infolge der zunehmenden M. verlassen werden mußte. Zur Zeit meines Besuches waren nur ca. 30, vom Fieber geschüttelte, elende Frauen und Kinder in jener, wie ein Märchen aus alten Zeiten anmutenden Stadt.

Auch in Deutschland, speziell an der Nordküste, hauste die M. im Mittelalter sehr stark. In Holland finden wir eine besondere Fieberform, die Q., schon 1237 erwähnt.

Manche Kriege der neueren Zeit sind zweifellos durch die M. erheblich beeinflußt worden, vgl. die Geschichte des englischen Krieges mit Napoleon in dem

---

[1]) S. CELLI's Monographie, Die Malaria. 1913. Verlag Urban u. Schwarzenberg-Berlin.

m.-verseuchten Holland, ferner des Feldzuges Napoleons in Ägypten (vgl. EVANS). Vgl. bez. des Weltkrieges auch unter Kriegs.-M. und dort bei Genovese (1919).

Wenn in der neueren Geschichte die Tropen von der europäischen Kultur erst so langsam unterworfen worden sind, so ist das ebenfalls mit auf die M. zurückzuführen.

In der neuen Geschichte der M. ist vor allen Dingen das Jahr **1640** zu erwähnen, in welchem die denkwürdige **Einführung der Chinarinde** in die Therapie durch die Gräfin DEL CINCHON bzw. durch ihren Arzt JUAN DEL VEGO stattfand. Sie brachte die Chinarinde aus Ekuador nach Europa mit. In Ekuador war sie den Eingeborenen als Fiebermittel schon lange bekannt.

Die Namen von MORTON (1697), LANZISI (1717), SYDENHAM (1723) und besonders TORTI (1753) sind mit der folgenden Epoche der M.-Lehre untrennbar verbunden. Besonders TORTI's Buch über die M. enthält eine Fülle von noch heute zu Recht bestehenden, klassisch abgefaßten, klinischen Angaben.

MORTON beschreibt bereits klinisch genau die gewöhnliche Intermittens und die Perniziosa und ist eifrig für die Verbreitung der Cinchonarinde tätig. Durch die Anwendung der spezifisch wirkenden Chinarinde, für die auch SYDENHAM eintrat, können MORTON und TORTI auch bereits die M.-Fieber von den übrigen Fiebern trennen. SYDENHAM, der alle verschiedenen Fieberformen, die intermittierenden wie die kontinuierlichen, auf dieselbe Ursache zurückführt, lehrt dann auch die verschiedenen Frühlings- und Herbstfieber kennen.

1847 entdeckte HEINRICH MECKEL die pigmentierten Leukozyten der Malariker und pigmentierte Körper in der Milz und im Blute einer Geisteskranken, welche wohl zweifellos M.-Pa. waren.

FRERICHS und VIRCHOW fanden ebenfalls die erwähnte Pigmentierung. Um den klinischen Ausbau machten sich in den 30er bis 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts COLIN, BÉRENGER-FÉRAUD, CORRE, FAYRER, BACCELLI, KELSCH u. KIENER und andere hochverdient.

1864 äußert RASORI (nach CALANDRUCCIO) aber schon die Meinung, daß die intermittierenden Fieber durch Pa. bedingt seien, deren Teilung die Fieberanfälle bedingen sollte, und daß die Periodizität und die Schnelligkeit in der Aufeinanderfolge der Fieberanfälle von den Pa.-Arten abhinge.

LE DIBERDER (1869), erwähnt nach DEADERICK (vgl. Monographien), soll das Fieber auch auf die Gegenwart von Tierchen, die im Blute vegetierten, zurückgeführt haben; er meint gleichfalls, daß das Fieber von der Teilung der Pa. abhinge.

Am 6. November 1880 entdeckte **LAVERAN** in Konstantine in Algier die M.-Pa., die er sofort als kleinste Protozoen und als Schmarotzer der r. Bl. des Menschen erkannte (vgl. Taf. V, Fig. 1, 2, 3, 9, 10, 18 usw.), auch die später als geschlechtliche Formen der M.-Pa. erkannten Halbmonde und Geißelkörper (vgl. Taf. V, Fig. 22—27).

1882 bestätigte RICHARD LAVERAN's Entdeckung, und LAVERAN vereinigte seine Befunde 1884 in seiner bekannten „Traité des fièvres palustres". Zunächst begegnete LAVERAN's Entdeckung starker Skepsis.

Die italienischen Forscher verhielten sich ablehnend, auch MARCHIAFAVA, CELLI und GRASSI. Diese Erinnerung tut den ausgezeichneten späteren Arbeiten der italienischen Forscher gewiß keinen Abbruch, und wenn GRASSI noch 1887 in Pavia den Malariaparasiten LAVERAN's ein Todeszeugnis ausstellte, so teilte er mit diesem Irrtum nur das Schicksal vieler anderer.

Noch 1887 erklärte auch MARAGLIANO die M.-Pa. für Degenerationszustände der r. Bl.

Auf den nicht immer erquicklichen Prioritätsstreit über die Entdeckung des M.-Pa. wollen wir hier nicht eingehen (vgl. 1888, Arch. ital. de Biologie).

Tatsächlich gaben MARCHIAFAVA und CELLI 1883 mit Zuhilfenahme gefärbter Präparate bereits eine Beschreibung der später als M.-Pa. von ihnen erkannten

Gebilde, auch der noch unpigmentierten Jugendformen, und zeigten, daß die Bildung des Pigments im M.-Blute innerhalb der r. Bl. erfolge (Taf. V, Fig. 2 u. 3). Ferner beschrieben sie bereits die Ringformen (Taf. V, Fig. 17). 1885 erweiterten sie diese Befunde, erkannten die parasitäre Natur an, trennten die Pa. von den Vakuolen der r. Bl. und beschrieben die Teilungsformen, welche sich aus endoglobulären Pa. innerhalb der r. Bl. entwickeln (Taf. V, Fig. 7, 14, 21). 1884 entdeckte Gerhardt, daß sich die M.-Fieber durch Einspritzen von M.-Blut auf andere Menschen übertragen lassen, was später durch Celli und Marchiafava, Gualdi und Antolisei, Angelini, Baccelli, Bein, Bignami, Mannaberg, Ziemann, Elting, Mühlens und viele andere bestätigt wurde.

Im Herbst 1885 begann Golgi in klassischen Arbeiten den Pa.-Befund im Blute mit den klinischen Erscheinungen in Übereinstimmung zu bringen. Er beschrieb zunächst die Entwicklung des Pa. des alle 4 Tage wiederkehrenden Fiebers (Q.)[1]) vom jungen, in den r. Bl. eindringenden Pa. an, bis zur Teilung (Taf. V, Fig. 9—14). 1886 wurde ebenso der T.[2])-Pa. von ihm analysiert (Taf. V, Fig. 1—7). 1891 lehren Marchiafava und Celli die Pa. der schweren Sommerherbstfieber Italiens (Taf. V, Fig. 16—21), von den gewöhnlichen T.- und Q.-Pa. zu trennen. Vgl. ferner die Arbeiten Marchiafava's, Celli's, Golgi's, Grassi's, Feletti's, Bignami's und Bastianelli's, Sanfelice's, Dionisis, Mannaberg's, Osler's, Thayer's und Hewetson's. Vgl. auch die Monographien am Schlusse. Alle Namen aufzuzählen ist unmöglich. Wir übergehen hier die älteren Arbeiten über den feineren Bau der M.-Pa.[3]) wie die von Celli, Guarnieri und Grassi usw., da ihre Resultate bei der Mangelhaftigkeit der angewandten Methoden nicht allgemeine Anerkennung finden konnten.

1891 untersuchte Romanowsky mit Hilfe der nach ihm benannten Färbemethode (vgl. diese) und an der Hand von sechs Fällen gewöhnlicher T. die feinere Struktur der betreffenden Pa. Die Kernteilung derselben sollte eine karyokinetische sein.

Bezüglich der ursprünglichen, ganz unzuverlässigen Romanowsky'schen Färbung siehe Untersuchungsmethoden. Mannaberg gab mit Hilfe einer anderen, aber komplizierteren Methode weitere Einzelheiten über den feineren Bau der Pa., insbesondere über den Kern, konnte aber ebenfalls noch nicht den Kern während der ganzen Entwicklung verfolgen. **1898 gelang dieses dem Verf. mit Hilfe der von ihm erst überhaupt brauchbar gemachten ROMANOWSKY'schen Färbung und unter vergleichender Untersuchung zahlreicher Blut-Pa. der Warm- und Kaltblüter.**

Ziemann trennte mit Hilfe dieser Färbung bereits 1898 scharf bei den sämtlichen M.- und verwandten Blut-Pa. (spez. der Vögel) die sämtlichen sog. „sterilen“ Formen von den gewöhnlichen, zu der normalen Zellteilung schreitenden (ungeschlechtlichen) Pa., erkannte aber die Geschlechtsnatur dieser „sterilen“ Gebilde noch nicht.

Die Lehre von der ungeschlechtlichen Entwicklung der M.-Pa. gelangte aber damit zu einem gewissen Abschluß.

Die große Bedeutung, die diese Färbungsmethode für die ganze Biologie der Blutprotozoen, überhaupt für die ganze moderne M.-Lehre im besonderen gewinnen sollte, werden wir noch in den einzelnen Kapiteln kennen lernen.

B. Neuere Zeit. (Vgl. auch Lit. Kap. IV.)

Wir hatten früher schon gesehen, daß bereits ältere Autoren, wie Varro, Columella und andere, die Übertragung der M. durch Mücken angenommen

[1]) Q. = Quartana. [2]) T. = Tertiana. [3]) M.-Pa. = Malaria Parasiten.

hatten, eine Vermutung, die, wie wir von NUTTALL erfuhren, das Volk bereits in einigen M.-Gegenden, wie Italien, Südtirol, Assam, gehegt hatte.

LANZISI (1717) weist in seinem Werk „De Noxiis Paludum Effluviis“ auf das Verschwinden der M.-Fieber nach Dränierung des Bodens hin und hält bereits die Übertragung durch Mücken für möglich.

NICOLLE erwähnt die Reisebriefe eines Geistlichen, DE FORTIS, der bei einer Reise in Dalmatien (1774) auch bereits die Vermutung aussprach, daß die M. durch Mücken übertragen würde.

Nach Ross soll bereits 1802 in Freetown, in Sierra Leone, Westafrika, ein alter Befehl bestanden haben, wonach die Einwohner angehalten wurden, die Straßen rein zu halten, um die Bildung von stehenden Wässern, die die „Krankheiten“ und Mücken verbreiten könnten, zu verhüten.

J. NOTT spricht 1848 die Vermutung aus, daß Gelbfieber, wie M., durch Insekten verbreitet werde.

1854 erweiterte BEAUPERTHUY die Hypothesen NOTT's noch mehr und glaubt, daß die M. durch ein Gift bedingt sei, welches die Mücken mit ihrem Stich unter die Haut brächten. Nicht die Ausdünstungen der Sümpfe, sondern die Mückenbrutplätze in den Sümpfen seien das Gefährliche an den Sümpfen. Unabhängig von NOTT und BEAUPERTHUY bringt 1881 FINLAY aus Havana die M. in Verbindung zu Mücken, die nach seiner Ansicht die M. von dem kranken auf den gesunden Menschen übertrügen. Er glaubt auch bereits, daß die Krankheitskeime sich in der Mücke vervielfältigen könnten. Beiläufig gesagt, brachte er auch schon eine bestimmte Mücke, die *Stegomyia calopus*, in Beziehung zum Gelbfieber.

1883 führt KING unter anderem aus, daß Sümpfe in engster Beziehung zu M. und Mücken ständen, daß die beiden letzteren eine bestimmte Temperatur erforderten und bei Frost aufhörten, um näher am Äquator und an den Seeküsten zuzunehmen.

M. und Mücken könnten ferner durch hohe Bäume aufgehalten, durch Winde aber verschleppt werden. Beide würden mit der Kultur geringer, hielten sich nahe an der Oberfläche der Erde und entschwänden, bzw. kämen zum Vorschein meist nach Sonnenuntergang. Beide wären auch weniger häufig in Städten als auf dem Lande und träten besonders häufig im Herbst auf. KING glaubte also, daß die Insekten das Gift aus den Sümpfen in sich aufnähmen und durch ihre Stiche den Menschen einimpften.

1884 spricht auch LAVERAN bereits die Vermutung aus, daß vielleicht die Mücken die M., ähnlich wie die Filariaerkrankung, übertragen könnten, ebenso R. KOCH in seinen Vorlesungen.

Die meisten Autoren hielten indes an der Anschauung fest, daß die M. durch das Wasser oder die Luft übertragen würde. Über die Form, in der sich die M.-Pa. außerhalb des Körpers finden, bestanden die verschiedensten Vermutungen. GRASSI und CALANDRUCCIO vermuteten aber in Amöben, die sie im Nasenrachenraum von Tauben fanden, die außerhalb des Menschen vorkommende Form der M.-Pa.. CORONADO fand dieselbe sogar freilebend im Sumpfwasser! MANNABERG sprach, die Anschauung LAVERAN's über die hohe Bedeutung der Geißelkörper weiter ausführend, 1893 den Gedanken aus, daß gerade die Geißelfäden der Geißelkörper die Anpassung der Pa. an saprophytische Verhältnisse vermittelten (vgl. Taf. V, Fig. 30).

Auf Grund biologischer Betrachtungen, aber ohne Kenntnis der Anschauungen von KING und der späteren Befunde von Ross, kam ZIEMANN 1898 in seiner Arbeit „Über Malaria- und andere Blutparasiten“, S. 90, zu der Annahme, „daß die Pa. als solche schon in der Außenwelt existierten, indes in einer Form, welche ihnen einen Ersatz für den Parasitismus bietet innerhalb der r. Bl. und zugleich damit einen Schutz gegen äußere Einwirkungen.“

„Diese Möglichkeit wäre gegeben durch Schmarotzen an oder in anderen Lebewesen, die dem Tier- oder Pflanzenreich angehörten. Sobald die Parasiten in den menschlichen Organismus

eingedrungen, würden sie nach obiger Annahme frei, wenigstens unter normalen Umständen, da die r. Bl. ihnen einen zusagenderen Nährboden darböten.

Bei der Annahme, daß die Pa. außerhalb des Organismus in einem anderen Organismus schmarotzten, könnte die Infektion selbst auf die mannigfaltigste Weise entstehen, durch Einatmung, Genuß von Wasser, Stiche von Insekten usw. (l. c. S. 90)." Freilebende, also nicht parasitäre Entwicklungsstadien, wurden demnach bereits mit Bestimmtheit ausgeschlossen.

Die wichtigen Entdeckungen KÜCHENMEISTER's, LEUKHARDT's und FEDSCHENKO's in den 50er und 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts über den Wirtswechsel einiger Helminthen hatten mittlerweile indirekt auch für die M.-Lehre befruchtend gewirkt.

MANSON entdeckt die Übertragung der Filariawürmer durch Mücken und stellt daraufhin die These auf, daß die Geißeln der M.-Pa. Sporen wären.

Diese sollten sich innerhalb der Mücken, welche M.-Blut gesogen, umwandeln, ähnlich wie es die Filariaembryonen täten. Nach dem Tode der Insekten könnte dann der junge Pa. wieder in eine Mückenlarve eindringen oder in Freiheit gesetzt werden. Der Mensch könnte sich dann durch Trinken von Wasser infizieren, in dem die erwähnten Tiere ihren Tod gefunden, oder durch Einatmen des Staubes von eingetrocknteen Sümpfen.

Nach BIGNAMI, 1896, sollten die Mücken das M.-Virus aus dem Boden aufnehmen und es dem Menschen einimpfen. Eine Stütze für die Theorie, daß die M. durch Insekten übertragen würde, lag auch darin, daß es THEOBALD SMITH einwandfrei gelang, nachzuweisen, daß das Texasfieber, welches mit der M. manche Analogien hat, durch Zecken übertragen wird.

Schon im Mai 1895 machte dann RONALD ROSS, ein englischer Militärarzt, der auf Veranlassung von MANSON Untersuchungen über die ätiologische Bedeutung der Mücken anstellte, die Entdeckung, daß gewisse Formen der M.-Pa., die sog. Halbmonde, sich im Magen von *Culex* und *Stegomyia* leicht in Sphären und Geißelkörper verwandelten (Taf. V, Fig. 22—30). 1897 entdeckte MAC CALLUM die geschlechtliche Differenzierung der M.-Pa., nachdem er die Befruchtung bei männlichen und weiblichen m.-ähnlichen Pa. im Vogelblute, den Halteridien, sowie die daraus entstehende Würmchenbildung erwiesen (vgl. Taf. IV, Fig. 40—44).

Solche Würmchen waren bereits vorher von DANILEWSKY beschrieben, aber als selbständige Organismen gedeutet worden. Auch Verf. hatte sie 1897 im Eulenblut in Italien gesehen, sie aber damals den Drepanidien der Frösche an die Seite gestellt (l. c. S. 135).

Außerordentlich befruchtend in zoologischer Beziehung wirkten hierbei auch die Untersuchungen von SIMOND, später von SIEDLECKI, SCHAUDINN und SCHUBERG bei den Coccidien, nur daß diese Untersuchungen zunächst den Medizinern noch ganz unbekannt blieben.

Am 20. und 21. August 1897 findet ROSS in zäher Arbeit die Entwicklung von Halbmonden zu pigmentierten Körpern im Mückenmagen, nachdem die betreffenden Mücken M.-Blut gesogen. Ganz zweifellos waren seine 2 „dappled winged moskitos", mit denen er damals gearbeitet, An., d. h. diejenigen Mücken, welche allein die M. übertragen können.

Nur kannte er damals die An.-Natur dieser Mücken noch nicht. Er spricht aber schon deutlich von den pigmentierten Körpern an der Magenwandung seiner Versuchsmoskitos als einem Entwicklungsstadium der M.-Pa. Daß es sich nicht um Infektionen durch die den menschlichen M.-Pa. verwandten Vogel M.-Pa., Proteosomen, handelte, geht daraus hervor, daß er seine An. selbst aus Eiern gezüchtet hatte, die seiner Beschreibung nach An.-Eier sein mußten. (Betr. eines späteren Versuches 1897, der möglicherweise mit einer Kulexart, die nur Vogel-M. zu übertragen vermag, stattfand, sei auf die Originalberichte verwiesen (vgl. bes. „Prevention of Malaria" v. R. Ross). Im Februar 1898 findet er außerdem ähnliche pigmentierte Körper im Magen von Mücken, die er mit T.-Blut gefüttert.

In der ersten Hälfte des Jahres 1898 **legte Ross** in ausgezeichneten Untersuchungen den **Entwicklungsgang der Proteosomen in der Stechmücke (*Culex pipiens*) dar.**

Im Begriff, dieselben Untersuchungen bezüglich der menschlichen M. anzustellen, wurde er leider zum Studium der Kala-Azar in Indien abkommandiert. Ende Juli 1899 konnte dann Ross in Verbindung mit AUSTON und ANNETT das Studium der Übertragung der menschlichen M. durch Mücken wieder aufnehmen und in wenigen Wochen die Entwicklung der T., Q. und Perniziosa in *Myzomyia funesta* nachweisen. 1899 bestätigte C. DANIELS in Kalkutta die Untersuchung von Ross bezüglich *Proteosoma.*

R. KOCH und seine Mitarbeiter PFEIFFER und KOSSEL bestätigten und erweiterten in wichtigen Punkten die Untersuchungen von Ross, indem es ihnen auch gelang, die allerersten Stadien der geschlechtlichen Weiterentwicklung der Vogel-M.-Pa. (Proteosomen), das Würmchenstadium, zu finden.

In einer Fußnote der betr. Arbeit gibt R. KOCH auch an, daß seine Untersuchungen über das Halteridium bereits vollständig beendigt waren, als er von der Arbeit MAC CALLUM's Kenntnis erhielt.

Im November 1898 finden GRASSI, BIGNAMI und BASTIANELLI auf die Kunde von Ross' Befunden im Magen von zwei An., welche mit halbmondhaltigem Blute der Perniziosa gefüttert waren, ebenfalls pigmentierte Gebilde, die sie als weiteres Entwicklungsstadium der Perniziosa-Pa. ansprachen.

November 1898 beschrieb BIGNAMI den ersten Fall einer gelungenen experimentellen M.-Impfung bei einem bis dahin nie an M. erkrankt gewesenen Manne durch einen infizierten *An.* Es folgten dann sofort weitere Untersuchungen von GRASSI, BIGNAMI und BASTIANELLI November und Dezember 1898. Es gelang ihnen, der Reihe nach nicht nur den Perniziosa-, sondern auch den T.- und Q.-Pa. in seiner Entwicklung in der Mücke einwandfrei weiter zu verfolgen.

Die experimentellen Impfungen durch infizierte An. sind seitdem vielfach von anderen Autoren wiederholt worden (vgl. Literatur „Epidemiologie“).

Ein ganz außerordentliches Verdienst erwarb sich GRASSI vor allem dadurch, daß er in äußerst mühevollen Untersuchungen die Mückenarten, welche als Überträger in Frage kommen, untersuchte und die An. als alleinige Überträger der M. erkannte.[1]) Damit war für die weiteren Untersuchungen und Nachprüfungen eine feste Basis gegeben. Mit dieser Feststellung schieden der *Culex pipiens*, den auch R. KOCH anfangs als Überträger beschuldigte, ferner der anfangs ebenfalls beschuldigte *Culex penicillaris* und der *Culex malariae* aus der Erörterung aus. Durch diese neueren Untersuchungen wurde die alte Frage, ob der M.-Pa. außer in dem Menschen auch noch in anderen Warmblütern schmarotze, wieder brennend. Es war klar, daß, wenn die An. die Krankheitskeime nicht nur auf den Menschen, sondern auch auf andere Tiere übertragen konnten, die Bekämpfung der M. mit außerordentlichen Schwierigkeiten verbunden sein mußte. Vgl. darüber weiter unter Epidemiologie.

1899 stellt ROBERT KOCH mit Entschiedenheit die These auf, daß nur der Mensch und die Mücke Wirte der M.-Pa. seien.

CELLI beanspruchte R. KOCH gegenüber die Priorität für die Feststellung des gesetzmäßigen Zusammenhanges zwischen Rezidiven des Vorjahres und dem explosiven Auflodern der M.-Neuerkrankungen, da ein darauf bezüglicher Artikel von ihm und DEL PINO schon ca. 14 Tage vor R. KOCH's Veröffentlichung erschienen war (Supplemento al Policlinico 1899 Nr. 44 2. September). Ebenso machte LEWKOWICZ Prioritätsansprüche geltend, indem er behauptete, einige Wochen vor

[1]) Über den Anteil GRASSI's an der modernen Malaria-Forschung vgl. auch ECKSTEIN (1924): Zur Entdeckungsgeschichte der M. (Zoolog. Anzg. Bd. LVIII).

der R. KOCH'schen Mitteilung an jenen seine bezügliche Ansicht mitgeteilt zu haben. Wegen Einzelheiten sei auf die Originale verwiesen.

Bei dem damaligen Stande der Dinge, wo ein geradezu fieberhaftes Arbeiten über die M. stattfand, konnten zweifellos mehrere Forscher gleichzeitig denselben Gedankengang verfolgen.

1900 wurden die Befunde Ross' und GRASSI's, BIGNAMI's und BASTIANELLI's bezüglich der ätiologischen Bedeutung der An. für die Übertragung der M. vom Verf. auch für Kamerun bestätigt (vgl. bei Ätiologie).

1901 erscheint GRASSI's bekanntes Buch „Studi di un zoologo sulla Malaria", worin er die Früchte seiner glänzenden und mühevollen Arbeit zusammenfaßt. Es ist unmöglich, hier auch nur die wichtigsten aller Forschernamen aufzuzählen.

Einen sehr großen Fortschritt hatte uns der Eintritt des Zoologen SCHAUDINN in die M.-Forschung gebracht, der bereits 1897 mit SIEDLECKI den Generations- und Wirtswechsel der den M.-Pa. verwandten Kokzidien dargelegt hatte und, von dem universellen Standpunkte des vergleichenden Protozoenforschers ausgehend, eine Fülle neuer Anregungen gab.

Die folgende Periode der M.-Geschichte ist ausgefüllt mit Versuchen, die bisher gefundenen biologischen Daten weiter auszubauen und vor allen Dingen die praktischen Folgerungen hinsichtlich Prophylaxe und Therapie zu ziehen.

Während und nach dem Kriege erfuhr besonders das Kapitel der Biologie der An. der Epidemiologie, z. T. auch der pathologischen Anatomie (DÜRCK) und der Therapie, und vor allem das Problem der Ch.-Wirkung, Ausscheidung und Resistenz weiteren Ausbau.

Ältere wichtige Literatur betr. Malaria und ihre Geschichte.

(vgl. außerdem die Monographien am Schlusse der Arbeit.)

1895 BACCELLI, Studien über Malaria. Berlin, Karger.
1854 BEAUPERTHUY, Gaceta Official de Cumaná. Venezuela, 23. Mai.
1898 BIGNAMI, A., Come si prendono le febbre malariche. Annali di medicina navale. S. 31.
1891 CALANDRUCCIO, S., Brevi contribuzioni allo studio della malaria. Atti Accad. Gion. X. S. IV.
1890 CANALIS, P., Über die parasitäre Varietät „LAVERAN'sche Halbmonde" und über die malarischen Fieber, die davon abhängen. Fortschr. der Med. VIII. N. 8.
CELSUS, De medicina libri octo.
1870 COLIN, Traité des fièvres intermittentes. Paris, Baillière et fils.
1887 CORRE, Traité des maladies des pays chauds. Paris, Doin.
1919 EVANS, W., Anti-malarial work with the Australian Mounted Division in Palestine. Med. Jl. Australia. V. 2. N. 55.
1922 FABBRI, G., La malaria nella questione meridionale. Ann. d.'Igiene (Supplement). V. 32.
1882 FAYRER, On the climate and fevers of India. London, Churchill.
1881 FINLAY, CH., Annales de la Real Academia de Ciencias. 14. Aug.
1866 FRERICHS, Leberkrankheiten. Braunschweig, Vieweg.
1884 GERHARD, C., Über Intermittensimpfungen. Zeitschr. f. klin. Med. VII. S. 373.
1885 GOLGI, C., Sulla infezione malarica (15. Nov.).
1886 Derselbe, Opera Omnia III. S. 989 und Arch. per le scienze mediche. X. 4. S. 110.
1886 Derselbe, Ancora sulla infezione malarica. Gaz. degli osp. N. 53.
1889 Derselbe, Sul ciclo evolutivo dei parassiti malarici nella febbre terzana. Arch. per le sc. med. V. 13.
1894 Derselbe, Über die römischen Sommer-Herbstmalariafieber. D. m. W. N. 13 u. 14.
GRASSI, B. e FELETTI, R., vgl. Literatur in GRASSI's großer Monographie.
1857 GRIESINGER, Infektionskrankheiten in VIRCHOW's Handb. der speziellen Pathologie u. Th.
1888—1889 GUALDI, T. e ANTOLISEI, E., Due casi di febbre malarica sperimentale. Rif. Medic. N. 225.
1907 JONES, W. H. S., Malaria and Greek History. Manchester University Press.
1889 KELSCH et KIENER, Maladies des pays chauds. Paris, Baillière et fils.
1883 KING, A. F. A., Mosquito and Malaria. Popular Science monthly. New York.

1883 KING, A. F. A., Insects and Disease-Mosquitos and Malaria. Popular Science monthly. Sept.
1843 KLENCKE, PH. F., Neue physiologische Abhandlungen auf selbständige Beobachtungen gegründet. Leipzig. S. 163.
1717 LANZISI, De nociis paludum effluviis, eorumque remedis. Romae, Salvioni.
1880 LAVERAN, A., Note sur un nouveau parasite trouvé dans le sang de plusieurs malades atteints de fièvre palustre. Acad. de méd. Paris. 23. nov.
1884 Derselbe, Traité de fièvres palustres. 8°. Paris, Doin.
1923 LENZ, Menschliche Auslese und Rassenhygiene. München, J. F. Lehmann.
1883 MARCHIAFAVA und CELLI, Die Veränderung der roten Blutscheiben bei Malariakranken. Fortschr. d. Med. N. 18.
1884 Dieselben, Fortschr. d. Med. S. 745.
1885 Dieselben, Neue Untersuchungen über die Malariainfektion. Fortschr. d. Med. N. 11.
1885 Dieselben, Weitere Untersuchungen über die Malariainfektion. Fortschr. d. Med. N. 24.
1890 Dieselben, Berl. klin. Woch. S. 1010.
1892 MARCHIAFAVA und BIGNAMI, Über die Varietäten der Malariaplasmodien und über das Wesen der Malariainfektion. D. m. W. N. 51. S. 1157. N. 52. S. 1188.
1889 MARAGLIANO, II. Congresso della società italiana di medicina int. Roma.
1847 MECKEL, Über schwarzes Pigment in der Milz und im Blute einer Geisteskranken. Zeitschr. f. Psychiatrie. S. 198.
1696 MORTON, Pyretologia opera medica. Geneve.
1848 NOTT, JOSUA, New-Orleans Medical and Surgical Journal. J. V. 563.
1890 RICHARD, Sur le parasite de la malaria. Comptes rendus.
1918 RODENWALDT, E. und ZEISS, H., Malariastudien i. Wilajet Aidin. Arch. f. Sch. u. Trop.H.
1891 ROMANOWSKY, D., Zur Frage der Parasitologie und Therapie der Malaria. St. Petersburger m. Woch. N. 34, 35.
1897 SIMOND, L'évolution des sporozoaires du Genre Coccidium. Ann. Institut Pasteur. Juli.
1753 TORTI, Therapeutic spec. ad febres quasdam perniciosas. 1743, lib. V. cap. 1.
VARRO, De re rustica.
1849 VIRCHOW, R., Zur pathologischen Physiologie des Blutes. VIRCHOW's Archiv. 2.
1858 Derselbe, Cellularpathologie.
1890 ZERI, A., Acqua potabile e malaria. Atti della R. Accad. Med. di Roma. Anno XVI. Vol. V. N. 2.
1898 ZIEMANN, Über Malaria und andere Blutparasiten. Jena, G. Fischer. Ferner unter Parasiten.

III. Allgemeine geographische und tellurische Beziehungen der Malaria.

A. Geographische Beziehungen.

Der Verbreitungsbezirk der M. fällt ungefähr zwischen den 40° Süd- und 62° Nordbreite. Indes ist die Verteilung auf die einzelnen Erdteile und Länder eine äußerst ungleichmäßige, sowohl was Schwere der Symptome als auch Verbreitung anbelangt (vgl. Taf. I). Im Speziellen dringt sie stellenweise in Europa bis etwa zum 63° n. Br. (bis nach Petrosawodzk in Rußland) vor (vgl. Taf. I), in Nordasien bis etwa zum 62°, an der Ostküste Nordamerikas bis etwa zum 45°. Nach Süden reicht sie in Australien nur bis etwa zum 20° s. Br., in Afrika bis etwa zum 30°, in Amerika bis etwa zum 35°. Nach dem Äquator zu nimmt sie im allgemeinen an Heftigkeit und Ausdehnung zu.

Ihre Grenze liegt nach HIRSCH in der nördlichen Halbkugel zwischen den Isothermen von 15—16° C durchschnittlicher Sommertemperatur.

Außerdem ist die Verbreitung insofern Schwankungen unterworfen, als sie erfahrungsgemäß vor der Kultur in Gegenden, wo sie früher geherrscht hat, vielfach zurückweicht und jetzt infolge

der modernen Bekämpfung im allgemeinen immer weiter eingeschränkt werden wird, während sie an anderen Stellen durch den modernen Verkehr neuerdings auch erst eingeschleppt wurde.

Jedenfalls sind infolge der neueren Forschungen die früheren Angaben Hirsch's über die Verbreitung einer teilweisen Nachprüfung zu unterwerfen. Vgl. auch unter „M.-Pa." und „Verschleppung der M. durch Pa.-Träger".

In früheren Jahrhunderten trat sie in Europa auch in stark epidemischer Form auf. Solche Epidemien herrschten nach Hirsch 1557/58, sodann 1678/79, in Deutschland auch 1718—22, 1748/49, 1771/72. Berühmt ist die große Epidemie 1806—12, die fast die ganze bekannte Erde betraf, ferner die der Jahre 1823—27. Auch 1845—48, 1855—60, 1866—72 fanden sich in Deutschland große Epidemien. Seit dem Anfang der 80er Jahre ist in Europa zweifellos ein Abklingen nicht nur hinsichtlich der Zahl, sondern auch der Heftigkeit zu bemerken, ein Vorgang, der durch den Weltkrieg etwas unterbrochen wurde, indem in verschiedenen Ländern neue sporadische Fälle bzw. kleinere Herde beobachtet wurden.

Europa.

In Norwegen kommt M. nicht vor, wohl aber strichweise noch in Schweden im Gebiete der großen Seen und auf einigen dänischen Inseln, wie Laaland und Falster. Im allgemeinen ist sie in Schweden außerordentlich zurückgegangen.

In Rußland war (nach einem Brief von Frau Dr. Schingarewa) das ganze Land bis ca. zum 63° betroffen, ganz besonders aber die Ostküste des Asowschen und des Schwarzen Meeres, sowie die Westküste des Kaspischen, ferner das ganze Flußgebiet des Ural- und des Wolgaflusses, vgl. Karte. Der durchschnittliche Anteil der M. an Gesamterkrankungen betrug pro mille im Gouvernement Ufa 83,2, im Kaukasusgebiet, (in Dagestan) 253,2, in Elisawetpol 272,8, in Kutais 268,9, im Twergebiet 260,0, im Schwarzen Meergebiet 253,6, im Gouvernement Eriwan 226,6. Nach Mühlens (Centralbl. f. Bakt. usw. 1922. N. 1/2) ist die M. in Rußland nach dem Kriege nördlich sogar bis Archangel vorgedrungen, nachdem 1920 und 1921 sehr heiß gewesen, und war selbst in Städten wie Moskau und Petersburg zu bemerken[1]).

In den Ländern des früheren Österreich-Ungarn sind besonders wieder die Flußtäler des Donaustromsystems, Siebenbürgen und die Küsten des Adriatischen Meeres betroffen.

Stärker m.-infiziert sind Bulgarien, wo nach Mollow im Weltkriege auch Sofia infiziert wurde, hauptsächlich die Mündung der Maritza, und Rumänien nach Külz und Pielsticker besonders durch T. hauptsächlich zwischen Sereth und Pruth (jährlich etwa 250—300000 Fälle), überhaupt größere Teile des Donautales, ebenso Serbien und Teile von Rumelien und der Türkei und außerordentlich weite Striche Griechenlands, besonders Thessalien, Akarnanien und die Landschaften Elis, Achaja, Messina, Ätholien, Argolis, Korinth, nicht zu vergessen Attika und eine Anzahl der griechischen Inseln, ebenso Kreta und Zypern.

An der Küste Albaniens sah Eugling (1921) 80—90% der Truppen erkranken.

In Italien, einschl. der zugehörigen Inseln, nimmt sie vom Norden nach dem Süden an Verbreitung zu. Berüchtigt waren namentlich früher Sardinien, Sizilien, Korsika und die Küsten des Ionischen und Tyrrhenischen Meeres, die Maremmen von Toskana und der Ager Romanus. Die früher m.-freie Ostküste Korsikas ist noch jetzt stark infiziert. Marchoux (1921).

In Spanien und Portugal tritt die Krankheit meist nur in den Küstengegenden und in den Flußtälern, ferner auf den Balearen auf. Nach Pittaluga war die spanische Provinz Caceres am meisten betroffen. Es folgten Badajoz, Sevilla, Cordoba, Murcia, Huelva, Cadiz.

In Frankreich beobachtete man die Krankheit an der Küste der Bretagne, in der Vendée, Charente, Gascogne, an der Mittelmeerküste und in den sumpfreichen Landstrichen Sologne, Bresse, Brenne und Dombes, ferner im Tal der Somme, nach Cazeneuve (1920) auch in den Departements

---

[1]) Die allerneuesten Mitteilungen über die große Zunahme und Verbreitung der M. in Rußland. Vgl. in Malaria und Malariabekämpfung in Rußland. Bulletin des Volkskommissariats für Gesundheitswesen, 15. Okt. 1923, Nr. 20, ferner bei Marzinowsky, Schukow und Ssutschkowa: Malaria und Malariabekämpfung bei den Torfarbeitern in den Schatursümpfen. Moskau 1923.

Morbihan und untere Loire. (Vereinzelte eingeschleppte Fälle waren während des Weltkrieges an mehreren Orten, z. B. in Montpellier, Vannes usw. entstanden.) Durch die Laufgräben waren im Kriege teilweise neue Brutstätten entstanden. Péju (1920). Paisseau und Loubrieu (1921), Kap. XXVI. Sie fehlt aber in der sumpfreichen Picardie.

Großbritannien war bis vor dem Weltkriege fast als m.-frei zu betrachten. Nach persönlicher Mitteilung von Leishman, ferner nach Gibbon, kommt aber M., und zwar T., auch in der Romney marsh in England vor, bei Leuten, die England nie verlassen haben. James berichtete noch 1919 in Nordost-Kent über leichte M., Buchanan, Bassett-Smith und andere 1917 über 178 einheimische Fälle (vgl. auch „Verschleppung der M.").

In der Schweiz sind nur einige, nach Italien sich öffnende Felsentäler und in geringem Grade betroffen.

Dann findet man die M. noch in Holland, besonders auf der Insel Seeland und in Nord- und Südholland. Schoo sah neuerdings wieder Zunahme, speziell bei Amsterdam[1]).

In Deutschland (vgl. vor allem Trautmann (1913) und E. Martini (1924) Klin. Woch. Nr. 1) findet sich M. sporadisch noch in einigen Gegenden in der norddeutschen Tiefebene und nicht unerheblich in den Nordseemarschen, speziell in der Gegend von Emden, in einigen Strichen Oldenburgs, z. B. im Budjadinger Land und an der Weser-, Jade- und Elbemündung.

Ziemann (1902) fand 1896 am Jadebusen noch 10% der Schulkinder chronisch infiziert, Mühlens später in der Gegend von Hohenkirchen bei Wilhelmshaven in einem Distrikt sogar 30% der Einwohner, stärkere Infektion (1907) auch im Harlinger Lande bei Aurich, Emden und Kuxhaven, wie denn überhaupt 1901/02 und 1906/07 im Nordwesten Deutschlands M. wieder stärker auftrat. Mühlens sah 1907 bei Emden unter 20000 Seelen noch 300 M.-Fälle, 1908 noch 150. Seit 1916 daselbst noch weitere Zunahme. 1918 bis über 4000 Fälle.

M. zeigt sich ferner in der Gegend von Stormarn, in der Nähe von Hamburg, an der Ostküste der Insel Rügen, in Hinterpommern, Gegend von Schlochau, in Ostpreußen bei Darkehmen, Bentheim und Königsberg. In Königsberg trat, nach Hirsch, nachdem jahrelang keine M. bestanden hatte, im Jahre 1833 eine erhebliche Epidemie auf, die bis zum Jahre 1852 allmählich abklang, um dann bis zum Jahre 1855 in etwas stärkerer epidemischer Verbreitung aufzutreten.

Einzelne Fälle finden sich noch bei Thorn, Posen, Frankfurt a. O., in der Spree-Havel-Niederung zwischen Berlin und Brandenburg, etwas reichlicher noch jetzt im Südosten Schlesiens, speziell im Kreise Pleß.

Ferner ist M. vertreten im Rheintal, in der Gegend von Mainz und bei Speyer, sowie Germersheim, an der badisch-schweizerischen Grenze, vereinzelt in Elsaß-Lothringen, in Bayern, in der Gegend von Ingolstadt, in der Mitte zwischen Weißenburg und Dinkelsbühl, in der Gegend südlich von Amberg, bei Nürnberg (nach Bassermann in Gunzenhausen), ferner im Thüringischen, im Unstruttal bei Weißensee und in einem kleineren Herd nordwestlich von der Sachsenburger Pforte, bei Halle (vgl. Tänzer und Osterwald), ferner in Sachsen bei Neustadt, Leipzig und Meißen, in Hannover bei Peine. In den Jahren 1840—70 traten Epidemien in ganz Nordwestdeutschland auf. Seitdem ist die M. in Deutschland allmählich geringer geworden, wie am besten aus der Statistik der preußischen Armee zu ersehen ist. Dort fiel die Zahl von 132,6 pro 1000 im Jahre 1860 allmählich auf 0,07 im Jahre 1907/08. Nach dem Weltkriege stieg die Zahl wieder. Vgl. weiter unten.

Im allgemeinen können wir sagen, daß in Europa die M. ständig zurückgeht und die Angaben über die prozentuale Verbreitung daher schon jetzt einem starken Wechsel unterworfen sind.

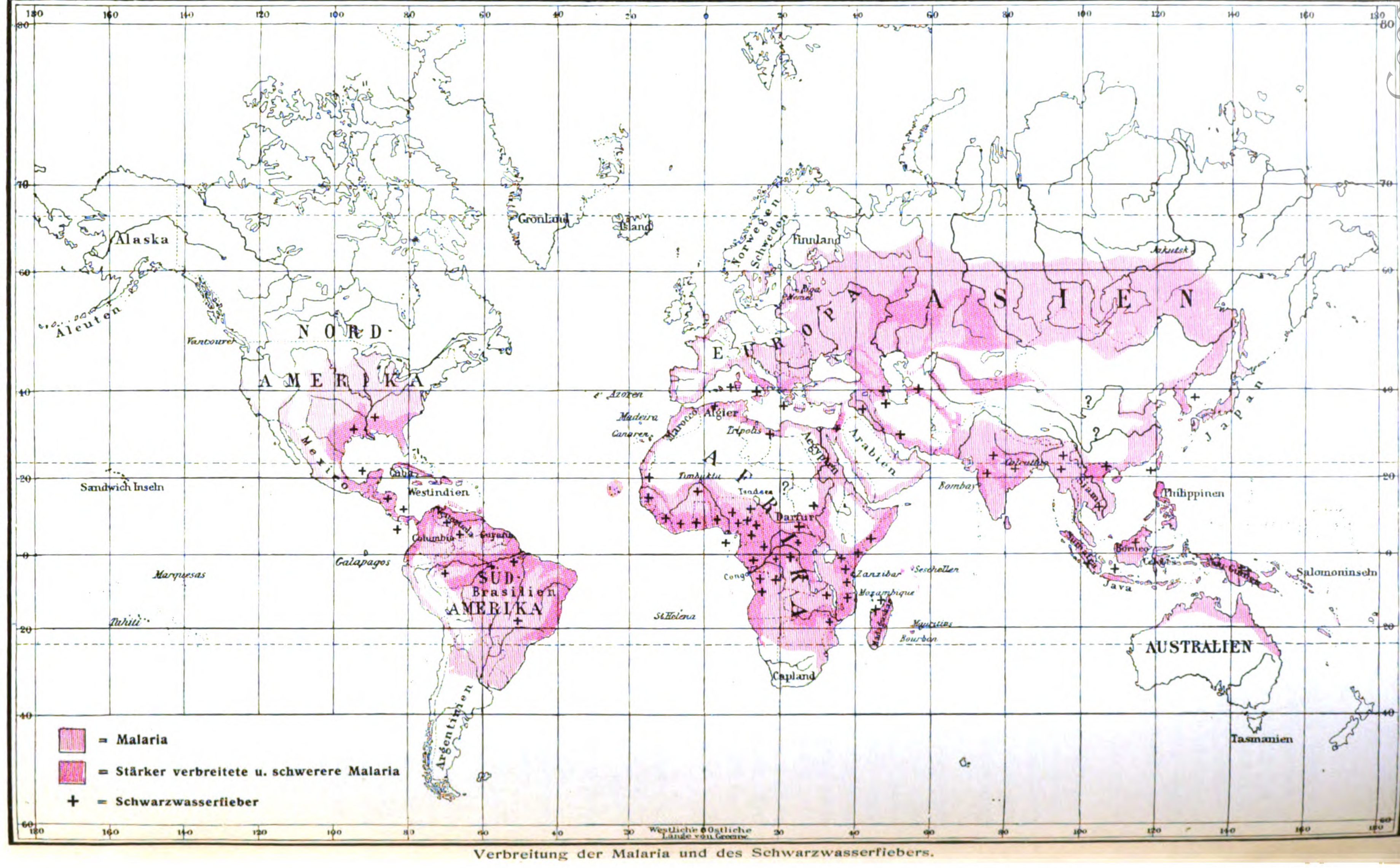
Asien.

In Asien sind besonders betroffen die Küstengegenden von Kleinasien (besonders Mündung des Kisil-Irmak in der Zilizischen Tiefebene, nach Rodenwaldt und Zeiss auch das Tal des Mäander (altes Troja), Palästina und Syrien (Cropper, Mühlens, Ziemann, Yofé)[2]) und Mesopotamien, zum Teil sogar stark, ebenso in Persien die Gegenden des Persischen Meerbusens, die Umgebung

---

[1]) Vgl. auch Jaarverlag der Malaria-Commissie voor Noordholland over 1920—1922. (Aldershoff, H. Chairman. Korteweg, P. C., Secretary. — Verslagen en Meded. Betreffende de Volksgezondheid. N. 3.)

[2]) Nach Yofé ist Galiläa m.-reicher als Judäa. Besonders infiziert fand ich in Palästina das Jordantal und die Gegend des Hule- und Tiberiassees, ferner die des Taurus- und Amanusgebirges (s. auch V. Schilling und Bentmann).



Verbreitung der Malaria und des Schwarzwasserfiebers.

von Erzerum angeblich noch in Höhe von 2000 m (vgl. BENTMANN (1923)). Nach FEISTMANTL ist die M. in Nordpersien, allerdings nur in Form der T., schon häufig, nach CARR in der Provinz Ispahan, sogar in allen Fieberformen, wenn auch milde, aber bis in einer Höhe von 5300 Fuß. Bagdad war nach HÄRLE (1920) im Inneren frei.

Ferner sind besonders betroffen die Gebiete des Nordostufers des Kaspischen Meeres, das Nordufer des in das Kaspische Meer fließenden Atrek, die Ufer des in den Aralsee fließenden Syr-Darja und Amur-Darja und das Gebiet südlich vom Balkaschsee. Schwächer ist ganz Sibirien infiziert, bis durchschnittlich zum 61—62°, dann etwas stärker die Gegend südwestlich vom Oberlauf des Irtisch bis in die Gegend von Tomsk. Am stärksten infiziert ist dort Jenisseisk.

In Mittelasien betraf im Gebiet von Samarkand die M. 282,6 pro mille der Erkrankungen, das Gebiet Syr-Darja 257,1 (nach SCHINGAREWA).

Strichweise sind Afghanistan und Beludschistan und in dem fast ganz verseuchten Indien besonders die dem Himalaya vorgelagerte Sumpflandschaft des Terai, in Bengalen die Distrikte von Jessore, Nadia und Murshedabad, die Sumpflandschaft am Fuße der Nilgiris infiziert, die Westküste Indiens mit den vorgelagerten Inseln Andamanen, Ceylon (nach BAHR Südwestküste), Hinterindien, inkl. Siam, Tonkin und Kambodscha und Holländisch-Indien, wenn auch im allgemeinen nicht so stark wie das tropische Afrika. Nach SWELLENGREBEL sind viele Teile von Sumatra und die Nordküste Javas erheblich betroffen.

In den vereinigten Malayenstaaten ist Klang stark malarisch, während M. auf den Kl. Molukken (z. B. Banda) und auch in Celebes verhältnismäßig selten ist.

Singapore selbst ist als fast frei zu betrachten, dagegen sind die Peripherie, die direkt in Dschungel übergeht, sowie einige kleine vorgelagerte Inseln infiziert.

M. findet sich auch in vielen Teilen Chinas, in Westchina (Szetschuan) und häufig in Ostchina, ferner im Jangtsetal, wenn auch meist relativ milde, auch im Norden in Tientsin, sporadisch in Taku, im südlichen Japan und besonders schwer auf Formosa, selten im nördlichen Japan. Die Kurilen und Sachalin scheinen frei zu sein. Nach MUSGRAVE und seinen Mitarbeitern ist auf den Philippinen besonders das Eiland Mindoro als das „Weiße Männer-Grab" infolge M. bekannt.

Afrika.

Schon die Nordküste ist betroffen, in Marokko, nach HORNUS, besonders der westliche Teil, nach GABBI selbst das tropische Tripolis. Im allgemeinen sind die Hochländer erst von etwa 1600 bis 2000 m Höhe an, und die ganz wasserlosen Wüsten und Gebirge fieberfrei.

Am schwersten tritt M. in Ober- und Niederguinea, einschl. Kongogebiet, auf bis nach Mossamedes hinunter, besonders in den Tälern der Flüsse, auch noch im Norden von Deutsch-Südwestafrika, von der Küste des Roten Meeres bis hinunter nach Natal, einschl. der Flußtäler des Hinterlandes. Auch im nordöstlichen Kapland und Natal brach 1905 eine M.-Epidemie aus. Nach PRATT-JOHNSON (1921) nach starken Regengüssen auch in einigen Gegenden am Oranjefluß, im Namaland und in der Kalahari. Auch der Norden Transvaals, Swaziland, z. T. Bestschmassaland und Rhodesia sind infiziert, ferner das ganze Flußgebiet des oberen Nil, der großen Seen und des Zambesi.

Die Afrika umgebenden Inseln sind ebenfalls verseucht. Frei sind nur Madeira und die Kanarischen Inseln, Gorée, St. Helena, Ascension, die Seychellen, Rodriguez, Komoren. Je näher nach dem Äquator, desto häufiger findet sich Perniziosa auf diesen Inseln, während z. B. auf den Kapverdischen Inseln, nach meinen Untersuchungen, fast nur T. vorzukommen pflegt. Auf der Insel Mauritius ist die M. erst in neuerer Zeit eingeschleppt worden, in steigendem Maße auch neuerdings in den Hochländern Madagaskars.

Amerika.

Kanada ist, nach DEADERICK, mit Ausnahme des nördlichen Seeufers des Ontariosees, frei. An den großen Seen ist M. überhaupt selten, mit Ausnahme des Erie- und Michigansees. Stärker betroffen ist aber besonders der südliche und südöstliche Teil der Vereinigten Staaten und die atlantische Küste südlich von New York bis nach Florida herunter, also Alabama, Arkansas (nach v. EZDORF), Florida, Georgia, Kentucky, Louisiana, Maryland, Mississippi, Nordkarolina (CARTER, H. R.), Oklahama, S. Karolina, Tenessee, Texas, Virginia, Neumexiko, ferner besonders die Küsten des Mexikanischen Meerbusens und die Flußtäler des Mississippi. In Nordkarolina steigt die M. (gewöhnlich T.) die Berge noch 2200 Fuß hoch. In den Zentralstaaten fehlt sie mehr oder weniger

An der Küste des Stillen Ozeans ist sie zweifellos weniger häufig als an der des Atlantischen Ozeans. Immerhin fand Herms (1919) in Mittel- und Südkalifornien jährlich durchschnittlich 4,7% m.-krank, ebenso von Ezdorf in 8 Staaten schätzungsweise 4%.

Die Kleinen Antillen sind relativ, Barbados ganz frei, während die Großen Antillen schon wieder etwas stärker betroffen sind. Scheinbar völlig frei ist der Bermuda-Archipel.

In Mexiko und Zentralamerika ist die M. stark verbreitet, besonders in den flachen Küstengegenden. Besonders berüchtigt ist der Ort Mompox in Kolumbia. Dasselbe trifft vielfach für ganz Guinea, Venezuela[1]), Brasilien und Paraguay, besonders die weniger kultivierten Gebiete, bzw. die Flußgebiete des Orinoko und des Amazonenstromes zu. In Venezuela ist die M. die häufigste und wichtigste Todesursache. Sie herrscht dort meistens in den Llanos, weniger in den Kordilleren. In Ekuador betrifft sie 68% der Hospitalkranken. In Uruguay ist sie schon seltener, um in Argentinien, abgesehen von den nördlichsten Bezirken wie Salta, Tucuman und Corrientes nahezu ganz zu fehlen (vgl. auch Penna und Barbieri, zit. nach Mühlens), ebenso in Chile, während Boliviens, Perus und Ekuadors Felsentäler wieder infiziert sind, z. T. noch bis zu 1500—2000 m Höhe (vgl. Espinosa-Tamayo (1917)).

Australien und die Südsee.

In Australien kommt M., außer im Golfe von Carpentaria, vom Kap Yorke bis Brisbane vor, während die übrigen Teile Australiens scheinbar wenig oder gar nicht betroffen sind, speziell gar nicht die Süd- und Westküste einschl. Tasmanien und Neuseeland. Nach Cleland (1915) ist früher in Neu-Süd-Wales M. gewesen, nach Jamieson (1915) noch jetzt vereinzelt. Nach Maplestone (1923) fand sich M. in Australien nur mild endemisch und nördlich des 19. Grades Südbreite. Die beiden Überträger sind dort *An. annulipes* und *An. bancrofti*. Stark infiziert ist Neuguinea, die nahen Maty-, schon weniger die L'Echiquier-Inseln, Neupommern, Neumecklenburg, French-, Salomoninseln und Neue Hebriden. Frei dagegen sind in der Nähe Neuguineas die Anachoreten und Hermiten-, ferner die Pani-Inseln (bei Finschhafen), die Insel Matupi bei Neupommern, die Ellice-Inseln, die Marianen, die Karolinen, Ladronen, Marshall-, Weihnachts-Inseln, Guam, Batack, Gilbert-, Tilly-Inseln, Tahiti, Neukaledonien, Tonga-Inseln, Samoa, Sandwich (Hawaii), Paumotu- und Marquesas-Inseln, wie denn überhaupt, selbst in der Nähe der infizierten größeren Inseln, eine Anzahl kleinerer als durchaus frei sich erwiesen haben.

Beziehungen zur Höhenlage.

Eine lange bekannte Tatsache ist, daß im allgemeinen, selbst in den Tropen, mit der Zunahme der Erhebung über dem Meeresspiegel die M. an Heftigkeit und Ausdehnung abnimmt. Im einzelnen ergeben sich aber große Verschiedenheiten in den einzelnen Ländern.

Während z. B. in Ceylon M. angeblich 500 m über dem Meeresspiegel nicht mehr vorkommt, fand Verfasser in Kamerun, wie auch in dem Manengubagebirge, M. noch in ca. 1100 m Höhe, von 1300 m ab im Graslande dagegen nicht mehr. Hier schien 1909 das Vorkommen der M. und der An. ziemlich genau zusammenzufallen. Nach späteren Mitteilungen scheint die M. aber auch dort, entsprechend dem zunehmenden Verkehr, mehr und mehr die Berge allmählich hinaufzuklettern bis in Höhen von 1600 m. Man fand M. in Deutschostafrika am Nyassasee noch in 1560 m Höhe, im Shirehochlande in 1600—1700 m Höhe, Wünn (Jahresbericht d. Dtsch. Kolonien 1910/11) in der Gegend des Kilimandsharo (Ostafrika) noch in 1400 m Höhe.

In Erzerum und Umgegend (im Osten Kleinasiens) soll nach türkischen Ärzten (zit. nach Bentmann, 1923) die M. sogar noch in 2000 m Höhe vorkommen.

Im Himalayagebirge findet man angeblich M. noch in 2000 m Höhe, in Chapa (Tonkin) in 1630 m Höhe, nach Perry auf dem Plateau von Jeypore noch in 3000 Fuß Höhe in schweren Formen (75% Milzvergrößerung bei Eingeborenen), in den Anden Perus sogar bis 2500 m Höhe, im persischen Hochlande bis jetzt nur bis 1500 m. In den deutschen Bergen geht M. bis 400—500 m Höhe hinauf, in Italien bis 600—1000 m. Neuerdings fand Grassi daselbst einen endemischen Herd sogar noch in 2500 m Höhe, in der Nähe von Colico. In den M.-Gegenden sind relativ geringe Erhebungen über

[1]) 1922. Jimenez, R. M.: El paludismo en el estado Zamora. Tercero congreso venezolano de Medicina, Caracas.

der infizierten Ebene oft geschützt, was man nach unseren jetzigen Kenntnissen leicht durch die verhältnismäßig geringe Flughöhe der An. erklären kann. Stets zogen sich daher die Bewohner von M.-Gegenden mit Vorliebe auf umliegende Berge zurück. Bekannt ist, daß die Hirten der Campagna bei Rom ihr Nachtlager auf Gerüsten aufschlugen, die mehrere Meter über dem Erdboden hoch waren, wie man es in Kleinasien und an den Ufern des Kuango, wo die Eingeborenen (Mense) nachts Feuer unter hohen Schlafgerüsten unterhalten, stellenweise jetzt noch sehen kann. Vgl. weitere Einzelheiten bei Biologie der Mücken.

B. Tellurische Beziehungen.

Es ist Tatsache, daß ein poröser Boden, der jede Feuchtigkeit aufsaugt, im allgemeinen keine Bedingungen für das Zustandekommen der M. schafft, ebenso ein abschüssiger Boden. Die geologische Formation selbst scheint ohne Einflüsse zu sein, falls nur die Stagnation kleiner Wassermassen gewährleistet ist. M. kommt daher auch in wüstenartigen Gegenden vor, z. B. auf den Kapverdischen Inseln, z. T. Syrien, Palästina, sogar in der Wüste Sinai (Mühlens und Hegeler), im Hochlande von Kastilien usw. Besonders werden Wasseransammlungen begünstigt durch tonhaltigen Boden, bzw. durch solchen mit hohem Grundwasserstande. Speziell in Indien wiesen Rogers und Christophers (vgl. Epidemiologie) auf die hohe Bedeutung des Grundwasserstandes hin. Sümpfe und Moräste sind schon von alters her in Beziehung zur M. gebracht worden, besonders wenn ihnen etwas brackiges Wasser beigemischt war (vgl. die Marschgegenden Deutschlands).

Literatur vgl. unter M.-Pa.

IV. Die Malariaparasiten.

Der Merkwürdigkeit halber sei erwähnt, daß noch 1913 O'Connel in Kalkutta alle die pathologischen Veränderungen, wie Anämie, Milztumor, Fieberanfälle usw. auf meteorologische Faktoren zurückführt.

Demgegenüber können wir schon jetzt, vorwegnehmend, mit aller Bestimmtheit sagen:

1. Die M.-Pa. finden sich bei keiner anderen Erkrankung als nur bei M.
2. Diese sind einwandfrei von Mensch auf Mensch übertragen worden, mit dem Erfolge, daß das klinische Bild sich bei den Geimpften ebenso wiederholte, wie beim Abimpfling.

Die **Hämosporidien,** zu denen nach Doflein die M.-Pa. gehören, schmarotzen, wie die Kokzidien, in Zellen, nur daß die Hämosporidien während ihrer ungeschlechtlichen Entwicklung in den Blutzellen, und zwar vorwiegend in den r. Bl., sich entwickeln. Die geschlechtliche Entwicklung findet in anderen Tieren, und zwar meist in der Darmwand eines Insektes, statt, wodurch mit dem Wirts- auch ein Generationswechsel stattfindet. Bei den Kokzidien findet bekanntlich die geschlechtliche wie die ungeschlechtliche Entwicklung in demselben Wirte statt. Während der ungeschlechtlichen Entwicklung zeigen die Hämosporidien meist eine ausgesprochene amöboide Beweglichkeit und sondern in ihrem Plasmaleibe ein dunkleres Pigment als Stoffwechselprodukt ab.

Nach Hartmann wäre die Klasse der „Sporozoen“ als solche überhaupt aufzugeben und an ihrer Stelle als 3. und 4. Klasse die bisherige Unterklasse der Telo- und Neosporidia aufzustellen.

Zu den Hämosporidien gehört eine ganze Anzahl von Blut-Pa. der Vögel (Proteosoma), der Affen, Fledermäuse und endlich die verschiedenen M.-Pa. des Menschen.

GRASSI und SCHAUDINN rechneten die M.-Pa. zu den Kokzidien. Später brachte sie SCHAUDINN auf Grund seiner Untersuchungen bei Halteridien und Leukozytozoon in gewisse Beziehung zu den Trypanosomen.

Neuerdings haben SAMBON (1906) und HARTMANN und JOLLOS (1910), allerdings unter dem Widerspruch von ALEXEJEW (Comptes Rendus T. 69, S. 532), die Hämosporidien mit den Hämoflagellaten (vgl. die Mastigophora DOFLEINS) zusammen als eine besondere Ordnung der *Binucleata* aufgefaßt. HARTMANN betrachtet nämlich die Hämosporidien als Flagellaten, die nur durch Anpassung an das Schmarotzen innerhalb der Blutzellen ihren Trypanosomencharakter verloren hätten. Er stützt sich darauf, daß der den Hämosporidien zuzuzählende Hämoproteus der Vögel auch Flagellatenstadien aufweist, mit allen morphologischen Zeichen eines echten Trypanosoma, d. h. mit Ernährungs- und Bewegungskern, Geißel usw. Bei den M.-Pa., bei denen diese Rückbildung infolge des Schmarotzens in den r. Bl. am meisten vor sich gegangen wäre, könnte man noch Anklänge an das Trypanosomenstadium bei den jungen Perniziosa-Pa. erblicken. HARTMANN will auch bei den Geschlechtsformen der T.- und Q.-Pa. noch Anklänge an den Bewegungskern, Blepharoplasten, gefunden haben, und ebenso bei den Merozoiten des den M.-Pa. verwandten Proteosoma der Vögel.

All diese Blutprotozoen sollen phylogenetisch auf die eingeißelige *Leptomonas (Crithidia)* zurückzuführen sein.

HARTMANN teilt die *Binucleata* in HARTMANN-SCHILLING, Die pathogenen Protozoen, 1916, ein in die Familien der I. *Trypanoplasmidae*, II. *Trypanosomidae*, III. *Piroplasmidae*, IV. *Halteridiae*, V. *Leukozytozoidae* und VI. *Plasmodidae*.

Die Gattung *Plasmodium* zerfällt wieder in verschiedene Arten, die M.-Plasmodien des Menschen und der Tiere, wie *Plasmodium kochi*, *pitheci* usw., wobei ich aber die „Laverania" als besondere Gattung von der Gattung *Plasmodium* trenne. Vgl. die betr. Tabelle.

Näheres bei Protozoen in diesem Handbuche.

Die nächste Zeit wird ergeben, ob man auch die provisorische Einteilung DOFLEINS wieder fallen lassen muß. HARTMANN hält noch jetzt an der Binukleatennatur der M.-Pa. fest.

In diesem Zusammenhange sei erwähnt, daß neuerdings auch BRUG im Lebenszyklus des Proteosoma ein Stadium mit Doppelkernigkeit annimmt. Schon in den jungen Schizonten fand er oft einen sich amitotisch teilenden Nebenkern, während er bei den halb- oder ganz erwachsenen Schizonten, den Gametozyten, Ookineten und Sporozoiten keinen deutlichen Nebenkern (Blepharoplast) feststellen konnte. — [Auf das Auftreten kleiner Chr.-Teilchen neben dem Kern, speziell bei den Jugendformen, besonders der Perniziosaringe, habe ich bereits vor Jahren, soviel ich weiß, als Erster, hingewiesen, vgl. Centralbl. f. B. u. P. 1896/97 unter Literatur, fasse das aber noch jetzt als Reduktionsvorgänge auf.]

Synonyme der *Plasmodidae* (LÜHE) sind: *Gymnosporidia* (LABBÉ 1894), *Acystosporidia* (v. WASIELEWSKI 1896), *Haemamoebidae* (ROSS 1899), *Acystosporidia* (MINCHIN 1903).

Über die Synonyme und Nomenklatur vgl. auch CASTELLANI & CHALMERS (1919), LÜHE 1900.

Näheres über die Stellung im zoologischen System vgl. in den zoologischen Spezialwerken, z. B. von DOFLEIN, BRAUN-SEIFFERT, HARTMANN, NÖLLER (1922) usw., bezüglich vieler Einzelfragen auch die schöne Arbeit v. MÜHLENS, „Die Plasmodiden", 1921, ferner KUDICKE (MENSES Hand-Handbuch).

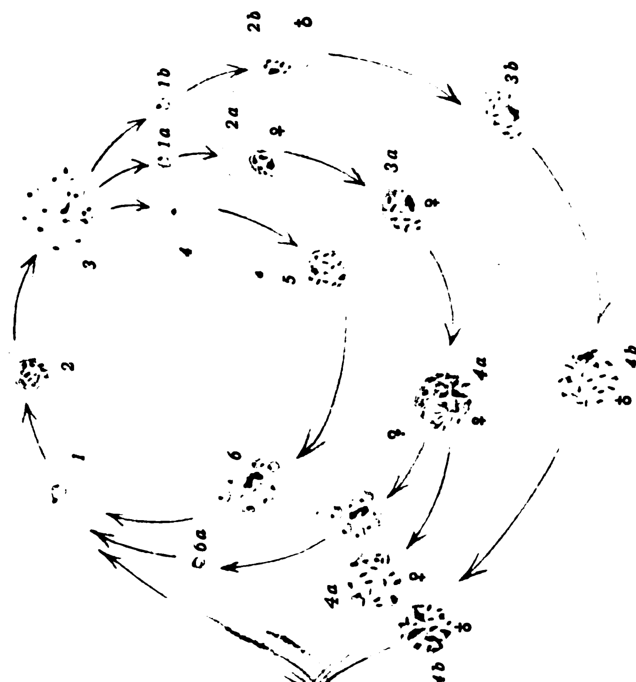
B. Allgemeine Morphologie und Biologie der Malariaparasiten.

1. Allgemeines über die im Menschen vorkommenden Parasitenformen.

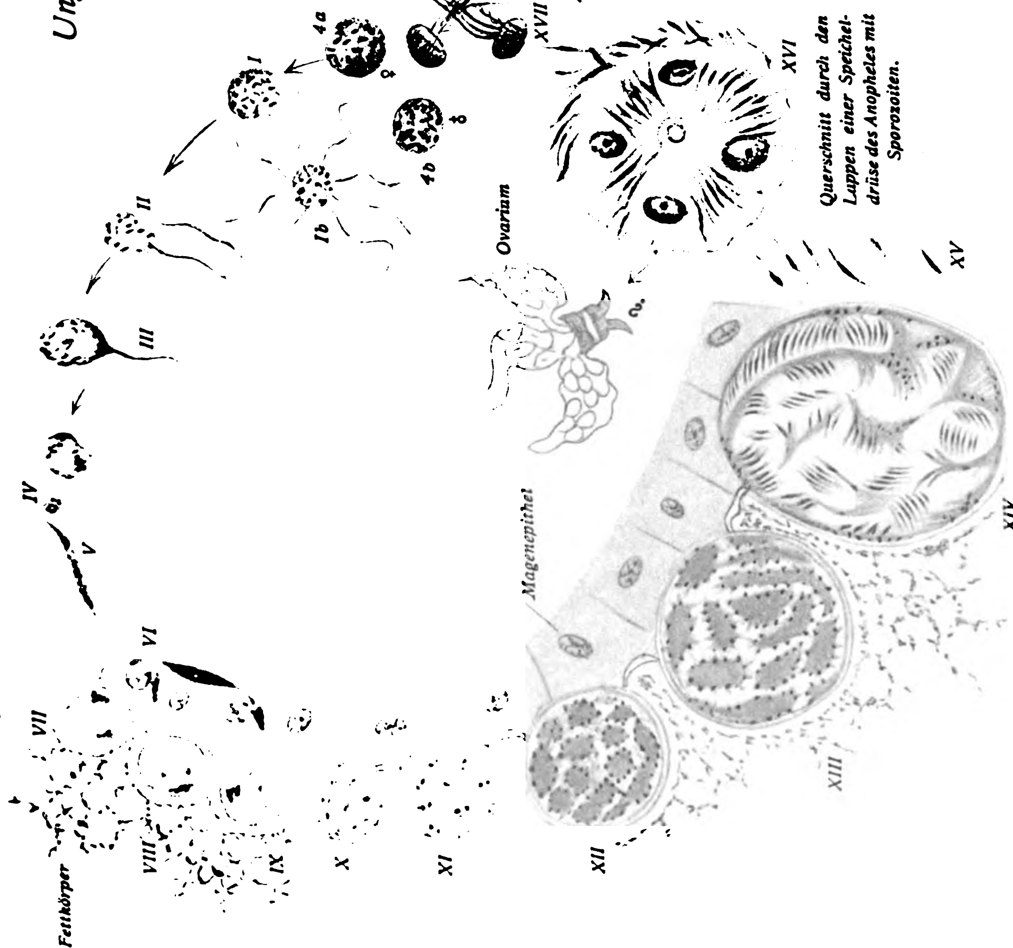
a) Ungeschlechtliche Formen (Schizonten).

Die M.-Pa. erscheinen am Ende eines M.-Anfalles auf, bzw. bereits in den r. Bl. des M.-Kranken als kleine blasse, mit einer heller lichtbrechenden Stelle (Kern) und mit mehr oder weniger amöboider Beweglichkeit versehene Plasmaklümpchen, von ring- oder scheibenförmiger Gestalt (vgl. Taf. II, N. 1, ferner Taf. V, Fig. 1, 9, 16 oder Taf. IV, Fig. 1 bzw. Taf. III, Fig. 1). Das Verhältnis des Kerns zum Plasma

Ungeschlechtliche Entwicklung der Malariaparasiten im Menschen.



Zeugungskreis des Tertianparasiten (nach Ziemann).



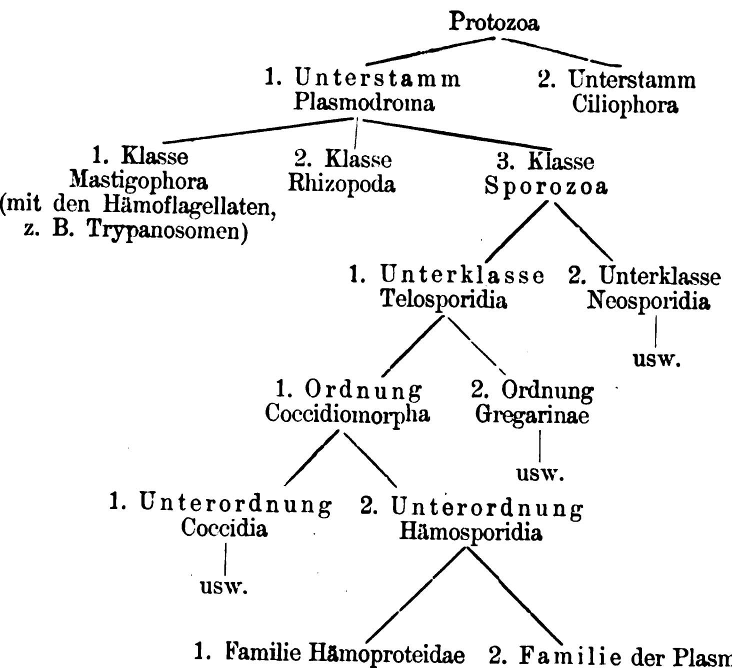
Geschlechtliche Entwicklung in der Mücke.

Del. M. Ziemann, pinx. M. Schalemann, comp. H. Ziemann.

Verlag von Johann Ambrosius Barth in Leipzig.

A. Die Stellung der Malariaparasiten im zoologischen System.

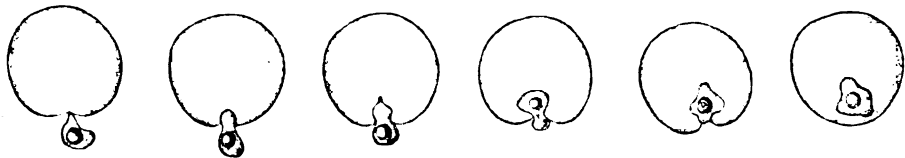
Die M.-Pa. gehören zu den niedrigsten tierischen Pa., zu den Protozoen. DOFLEIN teilt die letzteren folgendermaßen ein:



[1]) Wir stellen also hier mit GRASSI und ROSS die Laverania als besondere Gattung neben Proteosoma, Plasmodium usw.
[2]) Zur Gattung Plasmodium gehört auch das dem T.-Pa. ähnliche Pl. ratufae n. spec. (DONOVAN) bei malabarischen Eichhörnchen.

stellt sich in diesem Stadium etwa wie 1 : 1. Während der fieberlosen Zeit wächst dann vor allem das Plasma des Pa. und verzehrt dabei das Hb. des r. Bl. (vegetative Phase). Die infolge dieses Verdauungsprozesses abgesonderten Stoffwechselprodukte des Pa. erscheinen hierauf als mehr oder weniger feine dunkle Pigmentkörnchen in seinem Plasmaleibe (Taf. V, N. 2). Der Farbenton des Pigments wechselt je nach dem Geschlecht und der Art des Pa. Die Ringfigur der Pa. kommt dadurch zustande, daß der Plasmaleib des Schizonten Teile vom r. Bl. umfaßt[1]). Es entstehen dadurch vakuolenartige Gebilde, durch welche die Substanz des r. Bl. mehr oder weniger hindurchschimmert (Taf. III, Fig. 2, Taf. V, Fig. 16 u. 17). Der Pa. schafft sich durch diese Nahrungsvakuolen, welche für alle jüngeren Schizonten charakteristisch sind, eine größere resorbierende Oberfläche (vgl. auch Fig. 1).

Fig. 1.



Eindringen der Malaria-Merozoiten in die roten Blutkörperchen. (Nach SCHAUDINN.)

Man darf diese Nahrungsvakuole auch nicht mit der achromatischen Zone (vgl. unten) verwechseln, wie das mehrfach geschehen ist. Nahrungsvakuole bedeutet in gefärbten Präparaten eben nur die vom Plasmaringe des Pa. umgebene Zone, die achromatische Zone, die das Chr., besser SCHAUDINN's Karyosom unmittelbar umgebende helle Zone.

Der Kern liegt bei den Schizonten im Verlaufe der Ringfigur und zwar meist im dünnsten Teile derselben. (Taf. III, Fig. 2.)

Viel erörtert ist die Frage, ob die M.-Pa. während des ersten Teiles ihrer Entwicklung den r. Bl. nur angeschmiegt liegen und erst später in die Substanz derselben einsinken, oder ob sie gleich direkt in dieselben eindringen. LAVERAN und andere Forscher, wie ARGUTINSKY usw. huldigen der ersteren Ansicht. Es scheint aber nach schnell erhärteten Präparaten, daß jedenfalls der T.- und Q.-Pa. ziemlich bald nach der Bildung der Merozoiten aktiv in die r. Bl. eindringt, während dagegen die Perniziosa-Pa. (spez. nach MANNABERG) noch einige Zeit dem Rande angeschmiegt liegen bleiben können (Taf. IV, Fig. 2).

Nach HARTMANN würde nur ein Teil der Schizonten aktiv in die r. Bl. eindringen, ein anderer sich auf der Oberfläche derselben anhaften, um dann allmählich einzusinken.

Aus dem Umstande, daß der Pa. erst viel lichtbrechender und stärker gefärbt, jedenfalls später matter erscheint, scheint hervorzugehen, daß er innerhalb der r. Bl. allmählich einsinkt. Beim T.-Pa. konnte SCHAUDINN direkt das Eindringen der Merozoiten beobachten. Vgl. Fig. 1.

Nach MARY ROWLEY-LAWSON macht der M.-Pa., abgesehen von der kurzen Zeit, wo er sich frei im Serum aufhält, seine Entwicklung auf der Außenseite der infizierten r. Bl. durch. Er befällt diese, indem er filamentöse Pseudopodien ausstreckt. Auch nach der Fixierung auf den r. Bl. streckt er Pseudopodien aus, die dadurch, daß sie sich einander entgegenstrecken, das spätere ringförmige Aussehen der jungen Pa. bedingen. Infolgedessen wäre die zentrale, ungefärbte Zone innerhalb des Pa.-Ringes nicht ein Teil des Pa. selbst, sondern das ausgelaugte r. Bl.; aber auch ROWLEY-LAWSON trennt von dieser Zone (Nahrungsvakuole SCHAUDINN's) die das Karyosom umgebende achromatische Zone. (Vgl. nächsten Abschnitt.) MARCHOUX schließt daraus, daß man

[1]) A. PLEHN bemängelte meinen Ausdruck „Ringe". Derselbe stellt selbstverständlich nur eine optische Bezeichnung für ringförmige Figuren dar.

zuweilen mehrere Perniziosa-Schizonten dicht aneinander geschmiegt in der Randzone eines r. Bl. sehen kann, daß sie angeheftet sind, im Sinne LAVERAN's, da sie sich anderenfalls beim Einsinken in das r. Bl. getrennt haben müßten.

Man muß sich, wie auch RUGE hervorhebt, bei der Präparation der peinlichsten Sorgfalt befleißigen, um nicht durch Verzerrung und Druck Kunstprodukte zu erhalten. Sonst kann man auch Pa, welche eben in die Substanz der r. Bl. eindringen wollen, von dem Rande derselben losreißen, so daß Pa. extraglobulär erscheinen, die es in Wirklichkeit nicht mehr sind.

Der Kern nimmt während der nun folgenden Entwicklung des Plasmas nur wenig an Volumen zu und behält zunächst im allgemeinen seine dichtgefügte Konsistenz (Taf. III, Fig. 1—7). Hat das Plasma den Höhepunkt seiner Entwicklung erreicht, so tritt eine Kernteilung ein. Noch während dieser Kernteilung treten Teile des Plasma an die neugebildeten Kerne heran.

Man nennt diese ungeschlechtliche Vermehrung nach SCHAUDINN Schizogonie, nach GRASSI Monogonie, die neuentstandenen jungen Pa., welche aus der Teilung der Mutter-Pa. (Sporulation) hervorgehen, Merozoiten (Trophozoiten nach MINCHIN). Letztere befallen darauf andere r. Bl., um aufs neue ihre ungeschlechtliche Entwicklung durchzumachen (Taf. II Nr. 4). Diese endoglobulären Formen des Pa. heißen Schizonten (GRASSI's Mononten). Manche davon haben zwei Kerne.

Nach dem Anfalle verschwindet ein erheblicher Teil der Merozoiten aus der peripheren Zirkulation, z. T. durch Zugrundegehen, z. T. auch durch Haften in inneren Organen.

Nach A. PLEHN (Therapie der Gegenwart, 1911) können speziell die Perniziosa-Pa. sich auch vorzeitig innerhalb der r. Bl. teilen, was auch das Quotidianwerden der Fieber erklären könnte; vgl. auch NEUMANN-MAYER (1914) Atlas usw., NOCHT-MAYER (1918) (Monographie) und CASTELLI (1922). FLU will auch bei Affen-Pa., *Plasmodium cynomolgi*, vorzeitige Teilung zweikerniger Pa. gesehen haben, ebenso MARTIN MAYER, LAVERAN in seinem Traité du Paludisme 1907. THIROUX und D'ANFRÉVILLE glauben ebenfalls, daß die ringförmigen M.-Pa. mit zwei Chr.-Körnchen sich in zwei Teile teilen könnten, was bisher m. E. noch nicht bewiesen ist.

Man muß wohl unterscheiden zwischen der vorzeitigen, richtigen Sporulation und vorzeitigen Chr.-Teilung. Vgl. weiteres unter Perniziosa-Pa.

Nach MANNABERG, CRAIG, JAMES und ASCOLI wäre auch eine sogenannte Isogamie, die zur Konjugation zweier junger Pa. und damit zur Bildung besonders chr.-reicher, ch.-resistenter Formen führte, anzunehmen. Ich konnte diese Beobachtungen bei einer außerordentlich großen Reihe von Nachuntersuchungen bisher nicht bestätigen.

Nach CRAIG sollte die Konjugation in allen akuten und rezidivierenden Fällen vorkommen. Seine Gründe sind indes nicht stichhaltig. Erstens ist der Prozeß durchaus nicht einwandfrei bestätigt, zweitens ist der Hinweis auf Analogien mit Fällen der asexuellen Konjugation bei anderen Protozoen hinfällig, da sich die Protozoen untereinander sehr verschieden verhalten. Auch BALFOUR sah nur einmal einen Fall, wo man ev. an intraglobuläre Konjugation erinnert werden konnte. LEONE (1921) will ebenfalls bei Perniziosa sehr oft Konjugation von Merozoiten beobachtet haben, besonders in letalen Fällen, und damit die größere Virulenz erklären. (? Verf.)

Nach MARY ROWLEY-LAWSON sollen die M.-Pa. auch während aller Altersstadien von einem r. Bl. zum anderen wandern können, womit sie den schnellen Eintritt der Anämie erklären wollte. Eine Bestätigung hat das nicht gefunden.

Der feinere Bau der Malariaparasiten.

Der M.-Pa. besteht, wie jedes Protozoon, aus Kern und dem zähflüssigen, kolloide Beschaffenheit zeigenden Protoplasmaleibe. In demselben erkennt man bei starker Eisenhämatoxylinfärbung eine feine, netzförmige Struktur. Der im lebenden Präparat oft schon durch Lichtbrechung, bzw. in den jüngeren Entwicklungsstadien durch Vitalfärbung nachweisbare Kern besteht aus:

1. Linin, der wabige Beschaffenheit zeigenden lipoiden Gerüstsubstanz,

2. Enchylema, dem Kernsaft, der zwischen den Maschen der Gerüstsubstanz gelagert ist,

3. Chromatin, einem die Hauptmasse des Kerns ausmachenden, stark lichtbrechenden, sehr dichten und mit basophilen Farben (Methylenblau, Karmin usw.) sich färbenden, Metaphosphorsäure enthaltenden Nukleoproteid,

4. Plastin, einem im Gegensatz zum Chr. sich mit sauren Farben färbenden Körper, der, mit dem Chr. innig gemischt, in das Wabenwerk des Kerns eingelagert ist und die Hauptmasse der Nukleolen ausmacht.

Chr. und Plastin zusammen bilden eine Verdichtung der Kernsubstanz, das sog. Karyosom, das im Kern färberisch zunächst am besten nachweisbar ist. Eine eigentliche Kernmembran ist nicht nachzuweisen.

Zwischen dem Karyosom und der äußersten Peripherie des Kerns befindet sich die bei Überfärbung leicht rosa, bei gewöhnlicher Färbung ungefärbt bleibende achromatische Zone. In dem lininhaltigen Alveolensystem dieser achromatischen Zone sind aber noch Vorstufen des Chr. enthalten, was für die Neubildung des Chr. bei der Kernteilung der Pa. von Wichtigkeit ist.

Der Ausdruck „Chr." für die bei Romanowsky-Färbung (vgl. später diese) tiefrot gefärbte Substanz des Kerns hat sich vielfach so eingebürgert, daß er oft genug zur Bezeichnung des Kerns selbst verwandt wird.

Betr. Pigment vgl. die Kapitel über allgemeine Pathologie der M. bzw. pathologische Anatomie.

Näheres über die Kernteilung und die Merozoiten.

Mit dem Wachstum des Pa. hat auch das Chr, welches aus Nuklein, Albumin und Nukleinsäure besteht, an Menge zugenommen. Da nun die Nukleinsäure reichlich Phosphor enthält, solches aber im Hb., welches der Pa. auch verzehrt, nicht vorhanden ist, stammt dieser Phosphor ev. aus dem phosphorhaltigen, ebenfalls verzehrten Stroma des infizierten r. Bl.

Bei der eigentlichen Kernteilung wird die rundliche oder, wie in der Mehrzahl der Fälle, in die Länge gestreckte Chr.-Figur durch einen mehr oder weniger regelmäßig verlaufenden Spalt getrennt (Taf. III, 11, 13). Hierauf rücken die neu entstandenen Kernhälften voneinander ab, zuweilen unter Bildung von Diasterfiguren, um wiederum neue Teilungen einzugehen.

Es entstehen dabei anfangs Bildungen, die sehr an karyokinetische Zellteilung erinnern können, und dies ließ Romanowsky eine mitotische Kernteilung annehmen.

Schaudinn nimmt für die ersten Stadien der Kernteilung eine Art primitiver Mitose an, worauf bei den sekundären Kernteilungen dieselbe immer undeutlicher werde und zuletzt deutlich die direkte Kernteilung (Kernzerschnürung) zutage tritt. Diese Anschauung dürfte auch für die Mehrzahl der Fälle zutreffen.

In manchen Fällen lockert sich aber das Chr. von Anfang an nur wenig. Man sieht dann aus dem ursprünglichen, kurzen Chr.-Strange unter Proliferation und Abschnürung 2, 3 und mehr nur wenig aufgelockerte und oft gekrümmt verlaufende Stränge entstehen, die das r. Bl. dann ganz oder zu einem Bruchteil durchsetzen, zuweilen mit kurzen dentritischen Verzweigungen, alle ebenfalls mit einer achromatischen Zone. (Taf. III, 16.)

Im lebenden Präparat verschwindet nun im allgemeinen mehr und mehr der Kern, und man sieht im gefärbten Präparat eine zunehmende Auflockerung desselben. Die Färbbarkeit des Chr. hat in diesem Stadium abgenommen, es ist dies der Grund, daß den meisten Autoren die Darstellung dieser Kernteilungsstadien vor Einführung der Romanowsky-Färbung entgangen ist.

Andererseits muß man sich stark vor Überfärbung hüten, da sonst die schon erwähnten Vorstadien des Chr., die in der Nähe des Chr. liegen und zur Bildung von neuem Chr. während der eigentlichen Kernteilung beitragen, schon

jetzt bei Überfärbung mitgefärbt werden können. Taf. III, Fig. 11 u. 12 (identisches Präparat).

Die vitale Tätigkeit, die das Chr. während der Kernteilung entfaltete, zeigt sich auch noch bei den Tochter-Pa., indem das Chr. derselben, ehe sie als Merozoiten den Mutter-Pa. verlassen, eine gekrümmte oder stäbchenförmige Form annimmt. Auch Abschnürungen kleiner Chr.-Partikelchen können, wie schon bei der endoglobulären Entwicklung, vorkommen.

In den freien Merozoiten liegt das Chr. bald mehr in der Mitte des Plasmaleibes, bald an der Peripherie. Die jungen Merozoiten zeigen bei Beobachtung im geheizten Objekttisch eine schwache amöboide Beweglichkeit und nach Schaudinn auch peristaltische Kontraktionen und Krümmungen, sicherlich in weit schwächerem Maße wie die später zu beschreibenden Sporozoiten. Im gewöhnlichen Präparat des lebenden Blutes sieht man davon nichts. Sie dringen im Zeitraum von einer halben bis einer Stunde in die r. Bl. ein (Fig. 1).

Das Chr. färbt sich in den verschiedenen Entwicklungsstadien verschieden. Z. B. färbt sich das Chr. der jüngeren Schizonten karminrot, während der Schizogonie mehr dunkel violett (vgl. Taf. III, Fig. 5, 16 u. 19). Diese Unterschiede sind so zu erklären, daß der Eiweißgehalt im Chr. desselben Zellkerns, je nach den physiologischen Zuständen, ein wechselnder sein kann.

b) Geschlechtsformen oder Gametozyten (Gameten).

Zur Fortpflanzung der Art und Weiterverbreitung der Pa. durch die Mücke (An.) dienen aber andere Formen, welche sich zwar ebenfalls zunächst endoglobulär entwickeln, aber in den älteren Formen gewisse morphologische Unterscheidungsmerkmale gegenüber den Schizonten darbieten, die Geschlechtsformen oder Gametozyten (Taf. II, Nr. 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 4b). Man spricht von Gametozyten, solange die Gameten noch keine Kernreduktion erfahren haben (M. Hartmann). Die Gameten treten voraussichtlich erst auf, wenn die Entwicklungsbedingungen für die Schizonten im Körper ungünstiger geworden sind. Vgl. indes darüber noch weiter unten. Warum es in manchen Fällen zu Gametozytenbildung kommt, in anderen nicht, weiß man noch nicht. Wahrscheinlich hängt es mit den Immunkräften des Organismus zusammen. Gewisse Stoffe sollen die Bildung der Gametozyten auch direkt anregen, nach italienischen Forschern z. B. kleine Dosen Ch.

Die besonderen Eigentümlichkeiten der Gametozyten der Perniziosa, der Halbmonde, werden bei Erörterung der Perniziosa-Pa. zu betrachten sein. Wir wählen von jetzt an die Abkürzung „Gameten".

Man trennte schon früher von den Schizonten sphärische Pa. mit mehr oder weniger beweglichem Pigment, die nicht zur Teilung schreiten, resistent gegen Ch. sind, also auch noch nach dem Fieber im Blute weiter auftreten können (Taf. III, Fig. 25, 29, 47, 49, Taf. V, Fig. 15), ferner die aus den Sphären entstehenden Geißelkörper, (Taf. III, Fig. 26, 50 u. 51.), betrachtete sie aber als sterile Formen.

Nur Laveran faßte die Geißelkörper als höchste Entwicklungsstufe der M.-Pa. auf. Es gelang Verf. (1898) infolge der vergleichenden Untersuchung der M.- und der ihnen verwandten Pa. mit Hilfe seiner Romanowsky-Färbemethode aber schon damals, auch die jüngeren dieser „sterilen Formen" von den Schizonten wohl abzugrenzen wegen ihrer runden Form, wegen des vermehrten Auftretens von Pigment, der gröberen Beschaffenheit desselben, der ungewöhnlichen Fortdauer und Stärke der Pigmentbeweglichkeit, des Mangels an amöboider Beweglichkeit und der zum Teil staubförmigen Auflockerung und scheinbaren Verkümmerung des Chr. in vielen Formen. Die prognostische Wichtigkeit dieser Feststellung wurde vom Verf. bereits, sowohl für die M.- wie für die verwandten Pa., scharf betont. Schaudinn legte hierauf auch die Unterschiede der ♂ und ♀ Formen fest.

Unterschiede der weiblichen und männlichen Gameten gegeneinander.

a) weibliche Gameten	b) männliche Gameten.
1. Plasmaleib, mit viel Reserve- und Nährstoffen versehen, daher bei ROMANOWSKY-Färbung mehr dunkelblau sich färbend. Taf. III, Fig. 27—29, u. 47 u. 48.	1. Plasmaleib auffallend schwach färbbar, mehr hyalin. Bei ROMANOWSKY-Färbung mehr hellbläulich gefärbt. Taf. III, 22—25, u. 49—51.
2. Geringe Entwicklung des fast immer peripher gelegenen, relativ spärlichen, aufgelockerten Chromatins. Taf. III, Fig. 29, 47. Der ganze Kern, der schon im ungefärbten Präparat deutlich als lichtbrechende Blase abzugrenzen ist, kann größer erscheinen als der der Schizonten.	2. stärkere Entwicklung des stark aufgelockerten, über den ganzen Pa. mehr zerstreuten Chromatins. Schon im ungefärbten Präparat sieht man den Kern als helle Blase mehr oder weniger in den zentralen Teilen des Pa. liegen. Taf. III, Fig. 24 u. 25. Beim männlichen Gameten verhält sich das Chr. zum Plasma etwa wie 1 : 1 bis 1 : 4, beim weiblichen wie 1 : 8 bis 1 : 12 und noch mehr.
3. Im erwachsenen Zustande größer als entsprechende Schizonten und auch etwas größer als männliche Gameten. Weibliche Gameten der T. bis 12—14 μ im Durchmesser, Taf. III, Fig. 29 der Q. bis 10—12 μ. Taf. III, Fig. 47, der Perniziosa in Italien 7—10 μ, in Westafrika etwa 7 μ.	3. kleiner als weibliche Gameten, nur wenig oder kaum größer als entsprechende Schizonten. Vgl. Taf. III, Fig. 25, 26, 49. Nach ARGUTINSKY Plasmaleib sogar kleiner als der der Schizonten.
4. scheinbar noch langsamere Entwicklung	4. vgl. 4 ad a.
5. amöboide Beweglichkeit geringer als bei den Schizonten, aber noch etwas größer als die des männlichen Gameten.	5. amöboide Beweglichkeit fast 0.
6. Beweglichkeit des Pigments größer als bei den Schizonten, aber geringer als bei den männlichen Gameten.	6. Beweglichkeit des Pigments erheblich stärker als bei den weiblichen Gameten.
7. Das ziemlich reichliche, mehr stäbchenförmige Pigment zeigt mehr dunklen Farbenton.	7. Das sehr reichliche, mehr stäbchenförmige Pigment zeigt mehr hellgrünbräunlichen Farbenton (wenigstens bei T.- und Q.-Pa.). Die Pigmentstäbchen können wie bei 7a $1-1^{1}/_{5}\,\mu$ lang werden.

A. PLEHN, D. m. W. 1924, Nr. 5 will bei Impfmalaria auch Pa.-Stämme ohne Gametenbildung deobachtet haben, was von MÜHLENS u. KIRSCHBAUM (1924) nicht bestätigt werden konnte.

Unterschiede der Gameten im allgemeinen gegenüber den Schizonten.

1. Die erwachsenen Gameten, besonders die Makrogameten, sind meist größer als die Schizonten, vgl. Taf. V, Fig. 21 u. 27.

2. Sie sind rundlich und zeigen daher überhaupt keine Nahrungsvakuole. (Taf. III, Fig. 29, 47—49, Taf. V, Fig. 8, 15, 25—27 usw.)[1])

3. Ihre Beweglichkeit ist bedeutend geringer. Vgl. ad 2.

4. Ihr Pigment ist a) bedeutend reichlicher und stärker entwickelt, mehr stäbchenartig und b) scheinbar meist auch früher entwickelt, indem es schon in den Jugendformen der Gameten auftritt; auch bei den erwachsenen Formen ist es noch mehr oder weniger beweglich, wenn das der Schizonten schon zur Ruhe gelangte.

5. Das Chromatin lockert sich viel früher auf als das der Schizonten und kommt nicht zur Teilung. Taf. III, Fig. 28, 29.

6. Die Lebensdauer ist eine längere und beträgt wenigstens das Zweifache der Schizonten.

Das erklärt ev. ebenfalls die reichlichere Ansammlung von Pigment.

Nach Biedl (1917) müßten anscheinend fünf Zyklen der Schizogonie ablaufen, ehe eine Gametengeneration gereift sei, d. h. bei T. am 11. Tage, bei Perniziosa am 7.—9. Tage. (? V.).

7. Bedeutend stärkere Resistenz, besonders bei den weiblichen Formen, gegen Chinin als bei den Schizonten.

Wenn die Gameten im Blute nicht von den An. aufgenommen werden, verschwinden sie allmählich unter Degenerationserscheinungen. Ich habe die letzteren schon früher (1898) abgebildet, vgl. Taf. III, Fig. 31—33, und es ist auffallend, daß bis auf Schaudinn noch keiner diese Formen wiedergefunden zu haben scheint.

Bereits in den jüngsten Stadien der Gameten, wo noch keine Spur von Pigment im Plasmaleibe zu entdecken ist, sah Schaudinn, mit Hilfe des Polarisationsapparates, an der Grenze von Kern und Plasma, Pigment in äußerst feiner Verteilung. An dem Schwärmen des Pigments in Pa., deren gleichgroße Genossen kein bewegliches Pigment mehr zeigen, erkennt man schon im ungefärbten Präparat leicht die männliche Natur des betreffenden Gameten.

Nach v. Berenberg-Gossler und Gonder sollen bereits die jungen Merozoiten in der Kernanordnung Unterschiede zwischen Gameten und Schizonten erkennen lassen. Jedenfalls habe ich in sicheren Fällen von Neuerkrankungen und bei gewöhnlicher Inkubationszeit, besonders wenn schon vorher Ch. prophylaktisch gegeben war, Gameten bisher niemals gleich im Blute bemerken können, immer erst einige Tage nach dem Fieberausbruch.

Mühlens (1921), sowie Nocht und M. Mayer (Monographie), ferner Biedl, haben auch bei Neuerkrankungen gleich Gameten beobachten können, wenigstens bei experimentell erzeugter T., während Roubaud bei einer Selbstinfektion durch eine T.-Mücke ebenfalls nur Schizonten sah. Perniziosagameten sah auch Mühlens nie vor dem 6. bis 7. Tage nach Eintritt des positiven Blutbefundes, ebenso Jançso. Betr. Doppelinfektion von Schizonten und Gameten vgl. Taf. III, 22 u. 48, sowie J. D. Thomson.

Nach Schaudinn zeigen die Makrogameten auch in der Zeit ihres verhältnismäßig lebhaften Wachstums, 60—96 Stunden nach dem Eindringen in das r. Bl., eine geringe amöboide Beweglichkeit. (Vgl. später Mitteilung über Bewegungserscheinungen der Gameten (Halbmonde) bei Perniziosa.) Ferner beobachtete ich gelegentlich chr.- und pigmenthaltige, größere, extraglobuläre Pa., welche ich seinerzeit z. T. als Makrogameten auffaßte, die die infizierten r. Bl. aktiv verlassen hätten. Ich halte diese Gebilde auf Grund meiner Erfahrungen bei der Kultur der Pa. in vitro (vgl. diese) aber für Formen, die beim Abstreichen des Blutpräparates von infizierten r. Bl. losgelöst wurden.

---

[1]) M. Hartmann meint, daß die Nahrungsvakuole in der Regel fehle. M. E. fehlt sie bei Gameten immer.

Bildung der Mikrogameten.

Nicht selten sieht man das Pigment bei den freien männlichen Gameten anfangs ruhig daliegen, bis plötzlich das Schwärmen desselben beginnt. Dasselbe ist dadurch bedingt, daß in dem blasenförmigen Kerne das Chr. sich vorher auf dem Wege der multiplen Kernteilung in 4—8 Stücke geteilt hatte, und die Teilstücke nach Sprengen des Kerns an die Oberfläche des Pa. rücken, während gleichzeitig kommende und gehende Höcker an der Peripherie auftreten, Taf. III, Fig. 24, 25, 26. Plötzlich treten aus dem Körper 4—8, nach THOMSON sogar bis 10, feine dünne, 20—25 μ lange Geißeln (Mikrogameten) heraus, die mit peitschender Bewegung umherschlagen, während sich gleichzeitig der Körper des männlichen Gameten verkleinert und das Pigment in strudelnder Bewegung hin und her bewegt. (Besonders schöne Bilder bei Betrachtung im Dunkelfeldapparat.) Zuweilen kommt es gar nicht zur Geißelbildung, und man sieht Stücke vom Plasmakörper sich abschnüren, die ihrerseits wieder rund werden und von lebhaft tanzendem Pigment erfüllt sind. (Taf. III, Fig. 51, Taf. V, Fig. 30.) Längs der Gameten sieht man in wechselnder Schnelligkeit helle, lichtbrechende Knötchen von ca. 1 μ Durchmesser dahinlaufen, die als der optische Ausdruck von Chromosomen (Chr.-Substanz) aufzufassen sind.

Zuweilen besteht der Mikrogamet fast nur aus Chr. bedeckt von einer ganz dünnen Plasmaschicht, zuweilen fehlt auch das Chr., vgl. Taf. III. Nach HARTMANN hätten wir bei ihnen auch eine undulierende Membran anzunehmen. In anderen Fällen sieht man deutlich, daß er nur aus Plasma besteht, so daß also das Chr. nicht Zeit hatte, in die Ausstülpung des Plasmas einzudringen. (Taf. III, Fig. 51 rechts unten.)

Die Bildung der Mikrogameten erfolgt nie im peripheren Blute selber, sondern stets erst, wenn das Blut den Körper verlassen. Nach R. ROSS veranlaßt die Temperaturerniedrigung, welche das Blut im Mückenmagen erfährt, die Bildung der Mikrogameten, nach v. PROWAZEK ev. die Veränderung in der Dichtigkeit des Serums. Der Hauptgrund dürfte jedenfalls in der Veränderung der Oberflächenspannung nach dem Ausströmen des Blutes aus den peripheren Gefäßen liegen. Auf die Veränderung der Oberflächenspannung ist ja auch die Umwandlung der Halbmonde in rundliche Formen zurückzuführen. Man kann durch Hinzufügen von Wasser im Präparat des lebenden Blutes, bzw. durch Aufbewahren eines Blutstropfens in der feuchten Kammer, die Geißelbildung noch fördern, ebenso durch Anhauchen des Objektträgers vor Anfertigen des Präparates, durch Zusatz einer hypertonischen Kochsalzlösung dasselbe aber verhindern.

Gleichzeitig, bzw. vor der Ausstoßung der Geißeln, tritt auch eine Ausstoßung des Chr. (vgl. Fig. 3) auf. Zuweilen können sich auch zwei Geißeln verschlingen, so daß sie eine einzige Geißel zu bilden scheinen.

Eine weitere Möglichkeit würde die Abkühlung des Blutes ergeben. NEEB will auch im peripheren Blute freie Mikrogameten beobachtet haben, so daß die Möglichkeit einer geschlechtlichen Fortpflanzung im Menschen gegeben wäre. MARY ROWLEY-LAWSON will dieselbe sogar direkt beobachtet haben (vgl. auch BIEDL). Ich habe bei Sektionen und Milzpunktionen solche Bilder bisher nie gesehen.

Zahlenverhältnis der Gameten zueinander und zu den Schizonten.

Im Blute wechseln manchmal Perioden mit vorwiegendem Auftreten der Gameten mit solchen, in denen vorwiegend Schizonten auftreten, ab. Das betrifft aber dann nur die Zeit zwischen den Rezidiven.

Nach RUGE können die Gameten im Beginn des Fieberanfalles und auch noch 6 Stunden später verhältnismäßig zahlreich sein, worauf ihre Anzahl schon 12 Stunden nach Beginn des Anfalles erheblich fällt. Er schließt daraus, daß bei jedem Anfall der größte Teil der Gameten zerstört wird. Dagegen sollten vor, bezw. im Beginn eines zweiten Anfalles, ebensoviel erwachsene Gameten da sein, wie vor Beginn des ersten Anfalles. Ein derartiges verhältnismäßig gesetzmäßiges Verhalten konnte ich nicht finden. RUGE fand auch bei Neuerkrankungen den Prozentsatz der Gameten zwischen 17 und 25 %, bei Rezidiven zwischen 25,5—56 %.

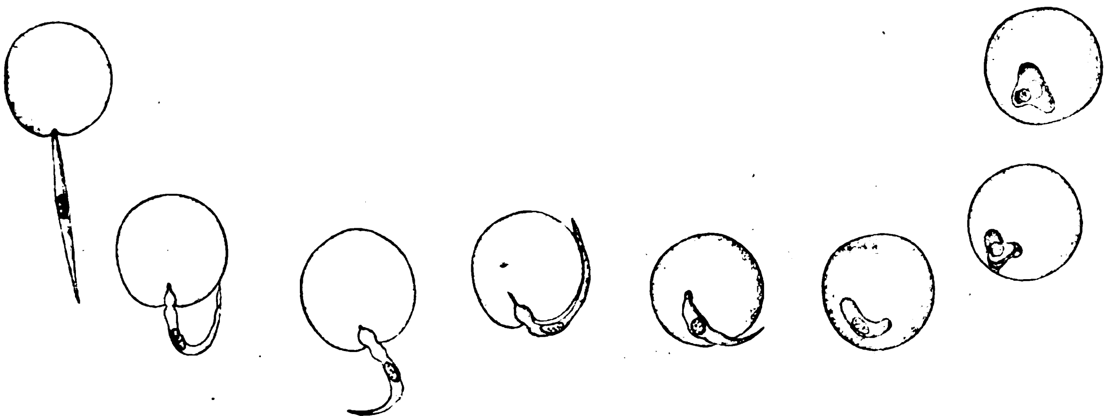
Im ganzen scheinen weibliche Gameten häufiger zu sein, als die männlichen. Betr. Einzelheiten vgl. bei den Perniziosa-Pa.

2. Allgemeines über die im Anopheles vorkommenden Parasitenformen.

Geschlechtliche Vermehrung oder Sporogonie (Amphigonie).

Wird pa.-haltiges Blut vom An. aufgesogen, gehen die Schizonten im An.-Magen zugrunde. Dagegen können die männlichen Gameten (Mikrogametozyten) Mikrogameten bilden, welche sich von dem Mutterkörper loslösen (Taf. II, 4b, Ib). In den Makrogameten kommt es jetzt zu einer Kernreduktion. (Bildung von zwei Polkörperchen.) Die ausgestoßene Kernsubstanz scheint einen anlockenden Reiz auf die Mikrogameten zu üben, von denen aber nur einer in den betreffenden Makrogameten eindringt, nachdem letzterer dem Mikrogameten einen buckel-

Fig. 2.



Eindringen der Sporozoiten in die roten Blutkörperchen (nach Schaudinn).

artigen Fortsatz, den sog. Empfängnishügel, entgegengestreckt hat (Taf. II, Fig. II). Hiermit beginnt die geschlechtliche Entwicklung des M.-Pa. in der Mücke, die Sporogonie.

Synonym für Gameten sind die Amphionten Grassi's. Aus der Vereinigung des Mikrogameten und des Makrogameten entsteht ein würmchenähnlicher Körper (Ookinet) (Taf. II, Fig. III, IV, V u. VI), Der Ookinet zeigt langsam gleitende Bewegungen, wobei er sich auch krümmen kann, und peristaltische Kontraktionen. Der angehende Forscher kann alle diese hochinteressanten Phänomene am leichtesten bei Vogelblut mit reichlicher Proteosoma-Infektion, welches in warmer, feuchter Kammer gehalten wird, verfolgen. Nach Absonderung von etwas Pigment und gallerteähnlichem Plasma dringt er in die Magenwandung der Mücke ein, rundet sich in derselben ab und wird damit zur Oozyste (Zygote, Sporont).

Nach Schaudinn tritt der Ookinet in eine Darmepithelzelle ein, während er nach Neumann, zwischen den Zellen durchwandernd, sich unter die Tunica elasticomuscularis begibt, wo diese eine Art Zystenmembran vortäuscht.

Im Verlauf einer aus Taf. II, Fig. VII—XIV ersichtlichen Entwicklung und je nach der Außentemperatur wechselnden Reihe von Tagen (in Taf. II, Fig. XV in 8 Tagen) entstehen dann im Innern der Oozysten die Sporozoiten, schlanke, bewegliche, lanzettförmige Gebilde, welche nach Platzen der Zyste in die Speicheldrüsen der An. wandern (Fig. XVI), (dort nach R. Ross selten mehr als 10000 Sporo-

zoiten) und von dort aus wieder durch den Stich der Mücke in das menschliche Blut gelangen (Fig. XVII). Dort dringen die Sporozoiten nach SCHAUDINN sofort, nach GRASSI vielleicht erst nach einem Zwischenstadium in die r. Bl. ein, wobei sie sich wieder in ungeschlechtliche Formen (Schizonten) verwandeln. Damit ist der Zeugungskreis geschlossen.

In bezug auf die feineren Einzelheiten der Sporogonie sei auf GRASSI's klassisches Werk „Studi di un Zoologo sulla Malaria" verwiesen.

Nach SCHAUDINN vermögen einige Sporozoiten nach dem Platzen der Oozyste manchmal auch in die Eierstöcke (Ovarien) der betreffenden Mücke einzudringen, wo sie die künftige Brut infizieren können. Indes soll das nur in einem geringen Prozentsatze der Fälle vorkommen. Vgl. auch ASCOLI. Untersuchungen verschiedener Autoren, auch vom Verf., haben das bei Hunderten von M.-Mücken-Eiern und -Larven nicht bestätigt. Weiteres über Sporozoiten-Wanderungen in Abschnitt IV, G.

Schon der Umstand, daß die Entwicklung der Pa. in den Mücken, außer an das Vorhandensein bestimmter Feuchtigkeitsgrade, auch an das Vorhandensein einer relativ hohen Außentemperatur geknüpft ist, spricht m. E. durchaus nicht für die Möglichkeit einer Weiterentwicklung von M.-Pa. in den Mückeneiern und -larven, ebenso der Umstand, daß die Sporozoiten keine beschalte Hülle haben.

Wir sehen also, die Entwicklung der Pa. ist eine ziemlich verwickelte. Des besseren Verständnisses halber habe ich daher in der Tafel II ein Schema aufgestellt, dessen einzelne Figuren nicht schematisch gehalten sind. Das genaue Studium desselben dürfte dem Leser aus diesem Grunde daher auch nur recht dringend zu empfehlen sein. Die Nomenklatur für die einzelnen Entwicklungsstadien ist diejenige von SCHAUDINN und LÜHE. Der häufige Gebrauch anderer Namen würde nur verwirrend wirken. (Betr. Nr. VII—XV in Taf. II vgl. die entsprechenden Figuren bei GRASSI. Nr. XIV ist um ⅓ gegenüber GRASSI's Abbildung verkleinert.) Das Pigment in Taf. II, Fig. VII, VIII, IX ist feinkörniger zu denken.

Nach einer Mitteilung GRASSI's (1921) müßte auch man mit der Möglichkeit rechnen, daß die An. die M. ev. auch direkt von Mensch zu Mensch, also ohne Sporogonie, übertragen könnten. Selbst diese Möglichkeit vorausgesetzt, könnte es sich hierbei m. E. nur um Ausnahmefälle handeln.

C. Einteilung der Malariaparasiten.

Wir teilen die M.-Pa. zunächst in drei Spezies bzw. Gruppen,

1. T.-Pa., mit 48stündiger Entwicklungsdauer,
2. Q.-Pa. mit 72stündiger Entwicklungsdauer,
3. Gruppe der Perniziosa-Pa. (Aestivo-autumnal-Pa. der Italiener, Tropika-Pa. R. KOCH's). Letztere ist als besondere Gattung zu trennen.

Die Perniziosa-Pa. sind von mehreren Autoren in verschiedene Unterarten bzw. Varietäten zerlegt worden, z. B. von CELLI, MARCHIAFAVA, BIGNAMI, CACCINI, CRAIG, in

a) Quotidian- und
b) maligne Tertianparasiten.

Die Quotidian-Pa. sollen sich unterscheiden von den malignen T.-Pa.

durch die Dauer der Entwicklung (nur 24 Stunden) gegenüber den malignen T.-Pa., die in etwa 48 Stunden sich entwickeln,

durch die geringere Pigmentierung, bzw. Fehlen derselben,

durch die geringere Größe, auch der Teilungsformen,

durch die geringere amöboide Beweglichkeit,

beim malignen T.-Pa. dauere das amöboide Stadium, während deren es nicht zur Pigmentierung kommt, länger. Außerdem sollten die Jugendformen der malignen T.-Pa. später in der Zirkulation erscheinen, wie die der Quotidian-Pa.

Nach CRAIG (1921) hätte sein *Pl. falciparum quotidianum* auch kleinere Ringe, viel Chr. und nur 6—18 Merozoiten gegen 10—30 bei der tertianen Form. Auch die Halbmonde seien kleiner.

Indes betonen schon die meisten Verfasser, daß eine Differentialdiagnose noch sehr schwierig wäre, da beide die r. Bl. in derselben Weise schädigten und beide die Halbmondkörper bildeten. Sie halten sie daher für Varietäten desselben Pa.

Auch CACCINI hat das Dasein eines besonderen echten Quotidiana-Pa. mit Nachdruck behauptet, ohne indes sichere Beweise zu geben. CACCINI impfte eine Person mit Quotidianablut und erzielte Quotidiana und wiederum mit dem Blute dieser geimpften Person bei einer dritten Quotidiana. Indes, man hat auch schon mit Blut, welches 2 Generationen des T.-Pa. enthielt, die in 24 Stunden Abstand voneinander zur Entwicklung kamen und also ein Quotidianafieber bedingten, ein Quotidianafieber wieder erzeugt. Und wenn CACCINI angibt, durch eine einzige Ch.-Dose, zur richtigen Zeit vor dem Fieber gegeben, die Quotidiana mehrere Male unterdrückt zu haben, was bei der Annahme von 2 Generationen von malignen T.-Pa. nicht möglich sei, und was am besten durch Annahme einer einzigen echten Quotidianageneration zu erklären wäre, so trifft auch diese Folgerung nicht zu. Man kann unter Umständen auch mit einer einzigen Dosis Ch. 2 Generationen des T.-Pa. abtöten.

Die Quotidianakurve CRAIG's habe ich oft bei Rezidiven echter Perniziosa gesehen, die bei der Neuerkrankung jedenfalls einen malignen T.-Charakter zeigte und bei den Rezidiven morphologisch nicht die geringsten Änderungen der Pa. aufwies.

MANNABERG unterschied noch α) pigmentierte, β) unpigmentierte Quotidian — neben den γ) malignen T.-Pa.

Wir werden in der Folge noch mehrfach unpigmentiert bleibende Pa. anführen, wie sie auch bei den Proteosomen der Vögel beschrieben wurden. Indes handelte es sich in den betreffenden Fällen um eine vorzeitige Teilung der Pa., und andere Pa. desselben Präparates zeigten sehr wohl eine Pigmentierung. Wie wir später zeigen werden, scheinen gewisse tropische Perniziosa-Pa. zum Teil überhaupt weniger Pigment zu bilden als die italienischen.

Ich selbst habe niemals M. ohne gänzliche Bildung von Pigment gesehen und selbst in dem Falle, wo auch in Gehirnkapillaren und in der Milz einige Sporulationsformen scheinbar ohne Pigment gefunden wurden, zeigte sich trotzdem im Ausstrich Pigment. Es ist hierbei niemals die Möglichkeit auszuschließen, daß das Pigment artifiziell entfernt wurde.

Auch MARCHIAFAVA und BIGNAMI haben Perniziosa-Pa. ohne Pigmentbildung beobachten können, aber ebenfalls bei der Autopsie stets Pigment gefunden. CARDUZZI konnte gleichfalls nicht die Pa. der Quotiana von denen der T. maligna trennen.

Sichere Beweise, daß es echte Quotidian-Pa. gibt, die ihre Entwicklung nur in etwa 24 Stunden durchmachen, liegen jedenfalls noch nicht vor (vgl. auch DARLING 1921), und ich nehme, entsprechend schon früher geäußerter Anschauung an, daß die Perniziosa-Pa. ihre Entwicklung meist in ca. 40 bis 48 h., zuweilen auch in etwa 24 h., vollenden.

Dagegen nehme ich aus morphologischen Gründen an, daß die **Perniziosa-Pa. wahrscheinlich sogar in 2 Spezies, mindestens aber in 2 Varietäten zerfallen:**

1. den gewöhnlichen Perniziosa- (oder Tropika-) Pa. (malignen T.-Pa. der Italiener), *Laverania malariae*[1]), wie er sich z. B. in Südeuropa und den meisten Tropengegenden findet,

---

[1]) Den in der zool. Nomenklatur vielfach üblichen Namen *Plasmodium immaculatum* SCHAUDINN auch zu wählen, konnte ich mich nicht entschließen, da es eben keine wirklich unpigmentiert bleibenden Pa. gibt, und ich die *Laverania malariae* als besondere Gattung auffasse.

Vergleichende Übersicht der einzelnen Malaria-Parasiten-Arten.

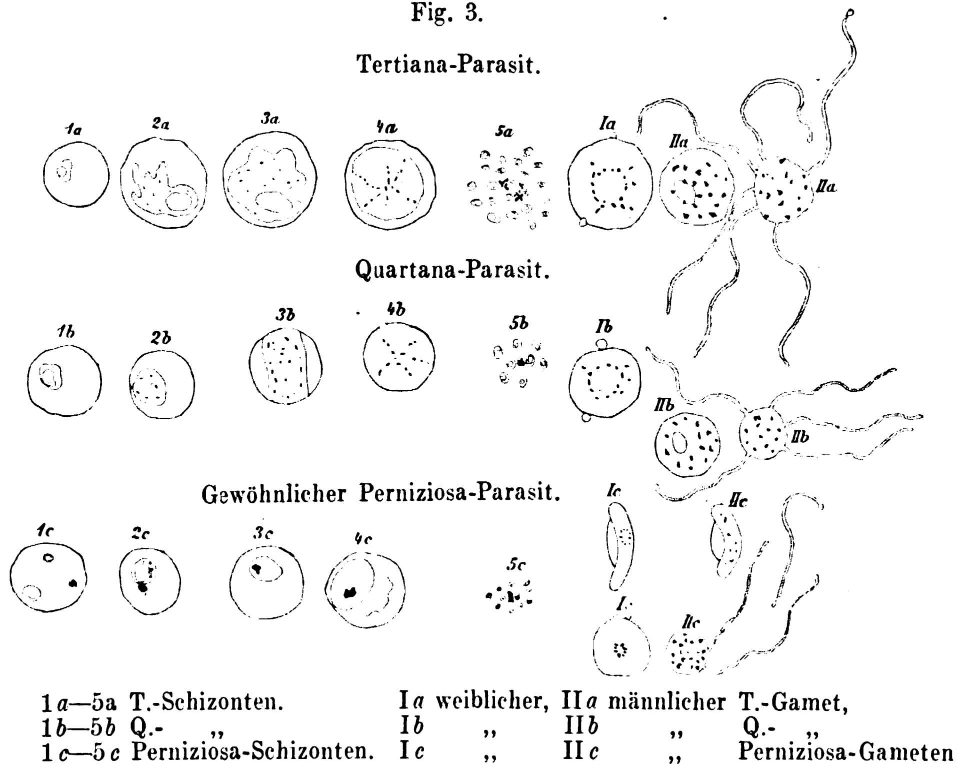


Fig. 3.

1*a*—5a T.-Schizonten.	I*a* weiblicher,	II*a*	männlicher	T.-Gamet,
1*b*—5*b* Q.- „	I*b* „	II*b*	„	Q.- „
1*c*—5*c* Perniziosa-Schizonten.	I*c* „	II*c*	„	Perniziosa-Gameten

2. *Laverania malariae (varietas perniciosa)*, oder, wie ich persönlich als richtigere und kürzere Bezeichnung vorschlagen möchte, einfach *Laverania perniciosa*. Praktische Bedeutung hat es gar nicht, ob man hier 2 Spezies oder Varietäten unterscheidet. SCHAUDINN selbst gab mir mündlich das Vorhandensein mehrerer Perniziosaarten zu (vgl. den besonderen Abschnitt).

Daß die Einteilung der Perniziosa-Pa. mit Recht noch nicht zur Ruhe gekommen, beweist, daß neuerdings auch ein *Plasmodium mite* und *immite* (GRASSI & SELLA 1920) aufgestellt wurde. CHALMERS & CASTELLANI (1919) nehmen in der letzten Aufgabe ihrer Monographie ebenfalls nur drei verschiedene Arten an.

D. Spezielle Morphologie und Biologie der einzelnen Malaria-Parasiten-Arten.

1. Der Tertianparasit.

Plasmodium vivax GRASSI & FELETTI.

Gebräuchliche Synonyme: 1892 *Haemamoeba vivax* GRASSI & FELETTI, in: Atti Accad. Catania. Ser. 4, Vol. 5, p. 10.

a) Ungeschlechtliche Formen (Schizonten) und Gameten.

Angenommen, wir untersuchen das Blut eines T.-Kranken im Schweißstadium einer einfachen T., so sehen wir den Pa. innerhalb eines r. Bl. als ein blasses Plasmaklümpchen von $1\frac{1}{2}$—2 μ Durchmesser, welches sich im lebenden Präparat nur schwach von dem Wirte abhebt (Taf. V, Fig. 1). Der Kern ist bei ge-

wöhnlicher Vergrößerung (1 : 500) bei richtiger Einstellung des Mikroskops als rundliche oder ovale, stärker lichtbrechende Stelle zu bemerken. Bei Zimmertemperatur zeigt der Pa. nur schwache amöboide Beweglichkeit. Im gefärbten Präparat sehen wir bei ROMANOWSKY'scher Färbung ein tiefrot gefärbtes, durchschnittlich 1 μ im Durchmesser haltendes Korn, das Chr., umgeben von einer helleren, achromatischen Zone (Taf. III, Fig. 1). Vgl. Allgemeines über M.-Pa.

Etwa 6 Stunden nach dem Fieberanfall hat der Pa. schon eine Größe von etwa 3—5 μ erreicht, und man bemerkt nun die ersten, außerordentlich feinen, hellbräunlichen Pigmentkörnchen in der Nähe des Kerns, welcher jetzt auch im lebenden Präparat meist deutlich als stärker lichtbrechender Fleck mit einem Durchmesser von 1—1½ μ zu sehen ist.

In den folgenden Stunden verliert sich die einfache Ringform mehr und mehr, und es treten die mannigfaltigsten amöboiden, band- und schleifenartigen Formen auf (Taf. V, 2 u. 3., Taf. III, 3).

Das von jetzt an immer mehr zunehmende Pigment zeigt starke Beweglichkeit.

SCHÜFFNER'sche Tüpfelung bei Tertiana.

Mittlerweile ist im Plasma des infizierten r. Bl. auch eine eigenartige Veränderung aufgetreten, welche von SCHÜFFNER entdeckt, von MAURER, RUGE und anderen genauer studiert ist. Man sieht im gefärbten Präparat bei starker ROMANOWSKY-Färbung, besonders nach Erhitzen der Farbflüssigkeit, schon im jugendlichen Stadium eine Anzahl feinster, rotgefärbter Tüpfelchen, welche mit zunehmendem Wachstum des M.-Pa. immer größer werden, ohne an Zahl selbst zuzunehmen (Taf. III, Fig. 6). Man sieht m. E. dieselbe am besten in „Dicke Tropfen-Präparaten" (siehe diese), wenn man die letzteren erst durch zweimaliges kurzes Eintauchen in destilliertes Wasser enthämoglobinisiert und dann nach Lufttrocknung färbt. Die infizierten, feingetüpfelten r. Bl. erscheinen dann außerordentlich deutlich neben den Leukozyten, während die nichtinfizierten r. Bl. verschwunden sind, ebenso wie auch durch Perniziosa-Pa. infizierte r. Bl.

Die Bedingung für das Zustandekommen muß nach MAURER schon vorher in dem r. Bl. gelegen haben. Nach SCHAUDINN ist das Zustandekommen der Tüpfelung so zu erklären, daß der Pa. zunächst die resorbierbaren Bestandteile des r. Bl. aufsaugt. Das entstehende Manko wird durch Flüssigkeitsaufnahme ersetzt. Es kommt infolgedessen zu Quellung und Hypertrophie des infizierten r. Bl., während die nicht verdauten, fein verteilt gewesenen Kernreste, welche von dem früheren Kern des r. Bl. her übrig sind, in Form von größerwerdenden Konglomeraten ausfallen. Diese Tüpfelung findet sich auch in den von geschlechtlichen T.-Pa. infizierten r. Bl.

(Über die „MAURER'sche Fleckung", die ebenfalls bei T.-Pa. gefunden wurde, vgl. unter Perniziosa-Pa.)

Nach 16 Stunden hat der Pa. etwa ⅓ Volumen eines normalen r. Bl. erreicht. Das letztere beginnt jetzt abzublassen und sich aufzublähen. Der Kern bleibt meist in der Nähe der Peripherie, oft scheinbar exzentrisch gelegen, wie ohne Zusammenhang mit dem Protoplasmaleibe (Taf. III, Fig. 3 u. 6 u. Taf. V, Fig. 4). Die achromatische Zone ist meist deutlich ausgesprochen. Im allgemeinen ist das Plasma in der Peripherie am dichtesten.

Schon jetzt kann das Chr. zuweilen in der Mitte eine gewisse Auflockerung zeigen, indem eine Art Vakuole im Chr. auftritt, oder aber es zerfällt in einige dicht nebeneinanderliegende Chr.-Fibrillen (Chromosomen).

Nach 24 Stunden erfüllt der T.-Pa. ⅓—½ des deutlich vergrößerten und abgeblaßten r. Bl. Die amöboide Beweglichkeit und die Bewegung des Pigmentes hat noch etwas zugenommen. Die Gestalt ist meist eine verzweigte.

Häufig sieht man eine dickere Protoplasmamasse, von der sich ein oder mehrere ring- oder schleifenförmige Plasmafiguren abzweigen. Gerade im Verlauf solcher Schleifen sieht man das Chr. liegen, umgeben von der meist deutlichen, achromatischen Zone (Taf. III, Fig. 7, 8, 9). Das Chr. ist meist noch ziemlich dicht zusammengeballt.

Nach 36 Stunden ist das infizierte r. Bl. zuweilen schon bis um das Doppelte vergrößert, und zur Hälfte bis $^2/_3$ von dem Pa. erfüllt Taf. III, Fig. 10 u. Taf. V, Fig. 5). Der letztere ist jetzt meist rundlich oder oval, das Plasma selbst dichter als in der vorhergehenden Periode. Die Beweglichkeit des Pigments wird viel geringer bzw. hört schon jetzt ganz auf, und es treten statt der langen dentritischen Ausläufer des Plasmas nur noch kurze, plumpe Pseudopodien auf.

Der Kern hat an Volumen um das 2—3fache zugenommen, hat also eine Größe bis zu 3 μ erreicht und ist nach wie vor umgeben von der achromatischen Zone. Die Auflockerung des Chr. hat in den meisten Fällen noch zugenommen. Dieselben erscheinen anfangs als feine kurze, scheinbar wirr durcheinanderliegende Fibrillen, im Querschnitt als feine, ziemlich gleichmäßig im Kern verteilte Körnchen.

In anderen Fällen zeigt das Chr. eine kurze, strangartige, weniger aufgelockerte Figur, mit einer oder mehreren kurzen Einschnürungen.

In der Mehrzahl der Fälle beginnen jetzt, also 12 Stunden vor dem Anfalle, die ersten Stadien der Kernteilung, oft noch einige Stunden später, die dann zur Zeit des Anfalles vollendet ist.

Das r. Bl. verschwindet zuweilen bald nach Eintritt der Kernteilung, manchmal auch erst nach Beendigung derselben. Man kann daher zuweilen freie Formen sehen, deren Kernteilung noch nicht beendet ist. (Taf. III, 15, 18.)

Durchschnittlich sieht man etwa 4 Stunden vor dem Fieberanfalle von dem infizierten r. Bl. nur noch einen schmalen, kaum sichtbaren Rand.

Taf. III, Fig. 17 stellt einen T.-Pa. mit deutlicher Chr.-Teilung dar, ohne Spur von Pigmentbildung. Möglich, daß trotz aller Sorgfalt der Präparation das gerade an der Peripherie befindliche, ausnahmsweise frühzeitig konzentrierte Pigment abgestreift wurde.

Im lebenden Präparat bemerkt man gleichzeitig mit der zunehmenden Kernteilung im Plasmaleibe eine Anzahl stärker lichtbrechender Stellen auftreten, die Kerne der künftigen jungen Pa. (Taf. V, Fig. 6.)

Zuweilen kommt es auch zu einer vorzeitigen Kernteilung, bei der das r. Bl. nur zum Teil von dem Pa. ausgefüllt wird.

Ist die Kernteilung beendigt, so gewinnt der reife Schizont ein buckliges Aussehen durch das Vorwölben der neu entstehenden jungen Pa. Taf. V, Fig. 6.

Jedes der neu entstehenden Chr.-Klümpchen umgibt sich nämlich mit einer mehr oder weniger deutlichen, achromatischen Zone und einem kleinen Plasmaklümpchen vom Plasmaleibe des Mutter-Pa. Im Zusammenhang mit der zunehmenden Reifung der jungen Merozoiten steht es, daß durch den Druck der letzteren das Pigment allmählich zusammengeschoben und auf ein oder mehrere Zentren im Zentrum oder in der Peripherie zusammengedrängt wird. Die Zahl der neugebildeten jungen Merozoiten ist m. E. durchschnittlich 16, kann aber angeblich bis auf 24 steigen. (Taf. III, Fig. 19, 20, Taf. V, Fig. 7.)

Man findet bei der Teilung durchaus nicht immer die regelmäßigen Morulaformen, wie sie GOLGI beschreibt. Ich habe seine Befunde schon früher mit der Art seiner Präparation (ziemlich starker senkrechter Druck auf das Deckglaspräparat des lebenden Blutes) erklärt.

Die Größe der Merozoiten beträgt $1\frac{1}{2}-2\ \mu$. Die Unterschiede in der Größe der von demselben Mutterkörper stammenden Merozoiten sind also zuweilen nicht unbeträchtlich. Doch habe ich das bis jetzt nicht auf geschlechtliche Differenzierung der jungen Merozoiten in ungeschlechtliche und geschlechtliche zurückführen können. (Taf. III, Fig. 20.)

Nach A. PLEHN sollten sich die Balkan-T.-Pa. durch die geringere Größe der Teilungskörper und die fehlende Vergrößerung der infizierten r. Bl. von den mitteleuropäischen Typen unterscheiden, was ich nicht bestätigen konnte.

Auch bei M.-Pa. aus Polen und Galizien, selbst bei wohlcharakterisiertem T.-Typ, will er eine Annäherung an die Q.-Formen gesehen haben. Auch das ist von anderer Seite bisher nicht bestätigt.

BRÜNN (1918) gibt an, bei T. auch beschleunigte Schizogonie häufig gesehen zu haben. Es kam in der betreffenden Epidemie sehr frühzeitig zur Gametenbildung (schon am 2.—4. Tage). Die atypischen Schizogonieformen erklärt er als Schizonten, die aus Gameten infolge des Ch.-Einflusses entständen und dadurch eine überhastete Entwicklung durchmachten (vgl. weiter unten bei „Teilung der Makrogameten“).

Nach SIMONS (1919) sollen sich die Schizonten im Latenzstadium langsamer (in 5—9 Tagen) entwickeln, um erst 8 Tage vor dem neuen Anfall wieder in T.-Typ überzugehen (vgl. Kap. XI). Weitere Bestätigungen sind aber meines Wissens noch nicht erfolgt.

b) Geschlechtsformen der Tertianparasiten.

Vgl. allgem. Beschreibung der Gameten und Tafelerklärung, Taf. II, 1—4b, Taf. III, 21—30.

2. Der Quartanparasit.

Plasmodium malariae LAVERAN.

Synonyme: 1892 *Haemamoeba malariae* GRASSI & FELETTI in: Atti Accad. Catania. Ser. 4, Vol. 5, p. 10. Vgl. auch MÜHLENS (1921), „Die Plasmodiden“.

a) Ungeschlechtliche Formen (Schizonten).

Das Jugendstadium ist von dem des T.-Pa. morphologisch mit Sicherheit nicht zu unterscheiden. Vgl. Taf. III, Fig. 2 u. 37, Taf. V, Fig. 1 u. 9, zeigt aber eine etwas schwächere amöboide Beweglichkeit. Dieser Unterschied in der amöboiden Beweglichkeit nimmt mit wachsendem Alter noch zu. Der wachsende junge Q.-Schizont behält daher in der großen Mehrzahl der Fälle seine mehr rundliche Form als Ausdruck seiner geringen amöboiden Beweglichkeit. Etwa von der 10. Stunde an beginnt die Bildung eines anfangs feinen, dunkelbraunen, körnigen Pigments. (Taf. V, Fig. 10, Taf. III, Fig. 38.) Die Nahrungsvakuole verschwindet meist schon jetzt. (Nach BILLET kommen auch gekrümmte würmchenähnliche Formen während der ersten Stadien der Entwicklung vor. ?)

Nach 16 Stunden erfüllt der rundliche, im lebenden Blut fast unbeweglich erscheinende Q.-Schizont etwa $\frac{1}{4}-\frac{1}{5}$ des r. Bl. und ist jetzt schon durch das ziemlich reichliche, stärker gewordene, unbewegliche Pigment kenntlich, welches sich hauptsächlich in der Peripherie ansammelt. Das Plasma zeigt eine eigenartige porzellanartige Beschaffenheit. Achromatische Zone kann deutlich sein.

Nach 24 Stunden ähnliches Bild, Parasit noch etwas gewachsen, Pigment noch an Menge und Volumen zugenommen. (Taf. III, Fig. 40.)

Amöboide und Pigmentbewegung ohne geheizten Objekttisch nicht mehr wahrzunehmen. Pa. erfüllt etwa $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ des unveränderten r. Bl.

Chr. entspricht etwa $\frac{1}{8}$ Volumen des Pa.

Nach 36 Stunden erfüllt der Pa. das r. Bl. zur Hälfte. Er zeigt jetzt sehr oft die von mir zuerst als charakteristisch aufgefundene Bandform.

Bandform kann sogar unter Umständen schon bei 12—16stündigen Q.-Pa. gefunden werden, dann indes nur im gefärbten Präparat (KINOSHITA) (Taf. III, Fig. 39 u. 41). Wir werden ähnliche Formen auch beim Perniziosa-Pa. und zuweilen auch vorübergehend bei ganz jungen T.-Pa. kennen lernen. Indes sind sie bei letzterem viel feiner und durchsetzen fast niemals das ganze r. Bl. (Taf. IV. Fig. 10).

MÜHLENS gegenüber halte ich daran fest, daß Bandformen, wie z. B. Taf. III, Nr. 41 absolut charakteristisch für Q. sind.

Ein fernerer Unterschied gegenüber dem T.-Pa. ist, daß von diesem Stadium an der Q.-Pa. bis zur beginnenden Kernteilung eine schwächere Färbbarkeit des Chr. zeigt. Die helle, lichtbrechende, rundliche Blase, welche man noch beim halberwachsenen T.-Pa. als optischen Ausdruck des Kerns findet, ist meist nicht zu sehen.

Der Grund ist, daß das Chr. beim Q.-Pa. frühzeitiger aufgelockert wird.

Sieht man Formen mit jetzt noch stark beweglichem Pigment, so handelt es sich um Gameten. Das Chr. hat etwa um das Doppelte bis Dreifache zugenommen.

Nach 48 Stunden: Ein schmaler Saum des nichtentfärbten, nicht vergrößerten r. Bl. umgibt den noch wachsenden rundlichen Pa. Schon jetzt, also 24 Stunden vor dem nächsten Fieberanfalle, kann die Chr.-Teilung beginnen. Sie ist wie beim T.-Pa. (Taf. III, Fig. 42.)

Nach 60 Stunden: Das infizierte r. Bl. oft bereits verschwunden. Der Pa. von der Größe eines r. Bl., rundlich, mit noch zerstreutem reichlichem, dunkelbraunem bzw. schwärzlichem Pigment. Die Kernteilung setzt jetzt stärker ein.

Achromatische Zone tritt an die Teilstücke heran. Da in diesem Stadium die entstehenden jungen, in der Zeichnung noch nicht deutlich hervortretenden Merozoiten das Pigment verdrängen, beginnt das letztere sich reihenförmig nach der Mitte zu konzentrieren. (Taf. V, Fig. 12, Taf. III, Fig. 43).

Übrigens sah ich einige Male das Pigment auch in mehreren Häufchen in der Mitte bzw. in der Peripherie konzentriert.

Die Form des zur Teilung schreitenden Schizonten kann die Form der Margaretenblume darstellen, wie sie GOLGI beschrieben, Taf. V, Fig. 13, viel häufiger aber auch Morulaform zeigen. Die Zahl der Merozoiten kann 6—8, angeblich zuweilen aber auch 10—12 betragen. Wie bei den jungen T.-Merozoiten war die Größe der Merozoiten in der Mehrzahl der Fälle die gleiche, dagegen Form und Größe des Chr. nicht selten verschieden. Vgl. Taf. III, Fig. 45, 46.

Wie BINDI mitteilt, kann der Entwicklungsgang der Q.-Pa. zuweilen auch in kürzerer Zeit als 72 Stunden sich abspielen. Im allgemeinen aber zeichnet sich gerade die Q. durch große Regelmäßigkeit in der Entwicklung aus.

(Betr. ev. Tüpfelung und Fleckung infizierter r. Bl. vgl. unter Perniziosa-Pa.)

Erwähnt sei noch, daß SWELLENGREBEL (1915) beim Q.-Pa. zwei Arten der Schizogonie, bei denen sich auch das Chr. verschieden verhält, beobachtete. In einem Fall färbte sich das Chr. bei ROMANOWSKY dunkelrot, in einem anderen blaßrosa. Bei letzterer Form sollte die Schizogonie weniger regelmäßig verlaufen, ohne Bildung von Gänseblümchenform.

Nach JAMES (1911) soll im Panama-Gebiet eine besondere Form von Q.-Pa. vorkommen, die sich hinsichtlich der Schizonten wie der Gameten von den gewöhnlichen Q.-Pa. unterscheiden soll. Bestätigung steht noch aus.

b) Geschlechtliche Formen (Gameten).

Dieselben bieten ganz entsprechende Verhältnisse wie die T.-Gameten, nur daß sie während des endoglobulären Stadiums meist kleiner erscheinen als die letzteren.

Die freien Gameten sind sicher meist etwas kleiner als die freien T.-Gameten. Vgl. Taf. III, Fig. 47, 49 mit 28, 29.

α) Makrogameten.

Dieselben lassen sich, da der Q.-Schizont schon an und für sich rundliche Formen aufweist und einen Mangel an amöboider Beweglichkeit zeigt, noch am schwierigsten von Schizonten unterscheiden. Indes, der Mangel einer Nahrungsvakuole wird gerade während der Jugendstadien doch eine Unterscheidung ermöglichen. Schwieriger schon ist eine Unterscheidung, wenn es sich um halberwachsene Pa. handelt, da dann auch der Q.-Schizont seine Nahrungsvakuole schon verloren hat. Vor allem kennzeichnet die Bandform, die als Ausdruck der amöboiden Beweglichkeit aufzufassen ist, und nur durch die amöboide Beweglichkeit des Pa. zustande kommen kann, sofort den Schizonten.

Haben wir im lebenden Präparat einen dreiviertel erwachsenen Pa. vor uns, der durch die Beschaffenheit des infizierten, nicht abgeblaßten, nicht vergrößerten r. Bl. sich als Q.-Pa. erweist, ein dicht gefügtes Plasma, starke Pigmentierung und noch einige bewegliche Pigmentkörnchen zeigt, so handelt es sich zweifellos um einen Q.-Makrogameten. Freie Q.-Pa. mit geringer Entwicklung des Chr., welches noch nicht zur Teilung schreitet, wird man sofort als Makrogameten, auch im gefärbten Präparat, diagnostizieren können. Auch sind freie Makrogameten fast stets größer, als erwachsene freie Schizonten.

β) Mikrogametozyten des Quartanparasiten.

Dieselben sind während ihrer ganzen Entwicklung sofort leicht als solche sowohl von den Makrogameten wie von den Schizonten zu unterscheiden. Taf. III, 48, 49.

3. Gruppe der Perniziosaparasiten.

Allgemeines.

Die Perniziosa-Pa. wurden von den T.- und Q.-Pa. schon früher durch das Auftreten einer besonderen Form ihrer Gameten, der Halbmonde, deutlich getrennt.

Bruce schlug daher für die Perniziosa direkt den Namen „Crescent fever" vor. Indes unterscheiden sich auch die Perniziosaschizonten derartig von den entsprechenden T.- und Q.-Schizonten, daß sie schon deshalb eine wohlcharakterisierte Gattung darstellen. Außerdem zeigen die Perniziosa-Pa. in manchen Gegenden weniger Neigung zur Halbmondbildung.

Wir verdanken die ersten Untersuchungen über den Perniziosa-Pa. den Italienern, insbesondere Marchiafava und Celli, deren Untersuchungen durch Bignami, Bastianelli, Grassi usw. ergänzt wurden. Verf. bestätigte diese Untersuchungen 1897 in Italien und beschrieb auch die Entwicklung der tropischen Perniziosa-Pa., die er mit denen der italienischen Aestivo-autumnalis-Fieber in eine Gruppe zusammenfaßte. Verf. hob aber schon 1897 gewisse kleine, aber deutliche Unterscheidungsmerkmale zwischen italienischer und westafrikanischer Perniziosa hervor. Robert Koch identifizierte dann die sämtlichen tropischen Perniziosa-Pa. direkt mit den italienischen malignen T.-Pa., und es schloß sich ihm die Mehrzahl der Autoren an, auch Ruge, Maurer und die meisten Italiener selber. Trotzdem möchte ich durchaus daran festhalten, daß die Perniziosa-Pa. mancher M.-Gegenden sich von den gewöhnlichen malignen T.-Pa. der Italiener etwas unterscheiden, vgl. oben die Einteilung. Indes alle diese Formen haben, namentlich in der Jugend, so viel Gemeinsames, ja Identisches in allen Teilen der Welt, daß wir den Perniziosa-Pa. der Italiener, bzw. den gewöhnlichen Tropen.-Pa., hier zunächst als Schema benutzen können.

a) Der gewöhnliche Perniziosa-Parasit (Tropika-Parasit R. KOCHS) bzw. maligne Tertian-Parasit.

Laverania malariae GRASSI & FELETTI. 1890. Synonyme: *Plasmodium immaculatum* SCHAUDINN, *Plasmodium praecox* GRASSI & FELETTI em., *Plasmodium falciparum* WELCH. 1897.

α) Ungeschlechtliche Formen (Schizonten).

Man bemerkt im Hitzestadium eine mehr oder weniger große Anzahl kleinster, meist ringförmiger Pa., die sich von der Unterlage des r. Bl. als deutlich lichtbrechend abheben, mit mehr oder weniger amöboider Beweglichkeit ausgestattet sind, und sich meist in der Peripherie der r. Bl. befinden (Taf. V, Fig. 16). Die Kontur ist eine viel schärfere als bei den Jugendformen der T.-Pa.

Fortwährend geht in gut gelungenen Präparaten des lebenden Blutes die Ring- in die Scheibenform über. Die Ringform entsteht in diesen Jugendstadien durch Verdünnung des Plasmas in der Mitte des Pa.

Nach NOCHT kann man daher von einem eigentlichen Ringstadium gar nicht sprechen, sondern von Scheiben mit ringförmiger Kontur. Die Größe dieser Ringelchen beträgt im Durchschnitt $1\frac{1}{2}-2\,\mu$.

Bei scharfer Einstellung sieht man bei den zur Ruhe kommenden Ringformen im Verlaufe der Ringfigur ein stärker lichtbrechendes, feines Pünktchen, welches sich im gefärbten Präparat als Chr.-Korn erweist. (Taf. IV, Fig. 4.) Nur bei stärkerer Vergrößerung gelingt es, um das rote Chr.-Korn herum noch eine schmale achromatische Zone zu entdecken.

Die von dem blauen Plasmaringe umschlossene Zone ist die Nahrungsvakuole. Der blaue Plasmaring des Pa. ist oft ungemein zierlich gezeichnet. Der Durchmesser des Chr.-Korns beträgt etwa $\frac{3}{4}\,\mu$. Bei den Schizonten liegt das Chr. stets im Verlauf dieser Ringfigur. Nach RUGE spricht die Lage des Chr. innerhalb des Plasmaringes für die Gametennatur des betreffenden Pa.

In manchen Fällen erscheinen die jüngsten Formen noch nicht als Ringfiguren, sondern als allerkleinste, noch rundliche Plasmaklümpchen mit ihrem Chr. und mehr oder weniger deutlicher achromatischer Zone. (Taf. IV, Fig. 1.)

Nach NOCHT und MAURER liegen alle diese jüngeren, unpigmentierten Formen noch nicht innerhalb des r. Bl., sondern sind demselben nur angeschmiegt (Taf. IV, Fig. 2). MAURER läßt die Gameten frühzeitiger als die Schizonten in die r. Bl. eindringen, was meines Erachtens nicht bewiesen ist. Die stärkere Pigmentierung der Gameten erklärt sich leicht auch durch das langsamere Wachstum derselben.

Das Chr.-Korn der Ringformen streckt sich sehr oft, im Gegensatz zu dem der T.- und Q.-Pa., stäbchenförmig in die Länge, um in 2—3 sich wieder rundende Chr.-Körnchen zu zerfallen (Taf. IV, Fig. 6, 10.)

Die vorzeitigen Teilungen des Chr. bei jungen Schizonten halte ich aber im allgemeinen für vorübergehende Bildungen, da man ähnliche Bildungen 10—12 Stunden später nur noch äußerst selten sieht.

Werden 2 Chr.-Körnchen gebildet, so liegen sich dieselben in der Ringfigur schließlich gegenüber. (Taf. IV, 7.) Nicht selten zeigt der junge Perniziosa-Pa. auch Hufeisenform, deren Pole von je einem Chr.-Körnchen eingenommen werden. (Taf. III, 9.)

Im Laufe der nächsten Stunden wächst der Pa., während die amöboide Beweglichkeit etwas abnimmt. Die Ringfiguren werden etwas stärker, die Chr.-Körner etwas größer.

Zweifache Infektion eines r. Bl. ist nicht selten, selbst fünf- und sechsfache sind schon gesehen worden (Taf. IV, Fig. 4 u. 5). Eine Verschmelzung dieser Formen kommt nicht vor. Gerade diese Häufigkeit einer mehrfachen Infektion

eines r. Bl. bietet in Verbindung mit der Häufigkeit vorzeitiger Chr.-Teilung und der Zierlichkeit sowie scharf umschriebenen Form der Ringfiguren einen charakteristischen Unterschied gegenüber den jugendlichen T.- und Q.-Schizonten.

Außer den regelmäßigen Ringformen sieht man im gefärbten Präparat auch noch unregelmäßigere, zum Teil ziemlich abenteuerlich gestaltete, schleifenförmige Figuren, ein Beweis der starken amöboiden Beweglichkeit des Pa.-Plasmas. Diese unregelmäßigeren Formen können sich auch in den mit der größten Sorgfalt hergestellten Ausstrichpräparaten finden. (Taf. IV, Fig. 10.) Vgl. auch dazu weiter unten das angebl. Plasmodium tenue.

Nach etwa 24 Stunden sammelt sich das Plasma an irgendeiner Stelle der Ringfiguren noch mehr an, so daß Siegelringformen entstehen. (Taf. IV, Fig. 11.) Das Plasma zeigt in den verdickten Stellen deutlich eine leichte Vakuolisierung. Das Chr. wächst ein wenig, und die achromatische Zone ist meist gut zu sehen. Die Nahrungsvakuole ist noch deutlich vorhanden. Das Chr. hat jetzt etwa 1 μ im Durchmesser. In dem dickeren Teile des Siegelringes treten nunmehr feine dunkle Pigmentkörnchen auf. Die unregelmäßigen oder Siegelringformen fangen an sich zu runden. Das Pigment tritt makroskopisch zunächst gegenüber der Stelle auf, wo das Chr. liegt. Eine Beweglichkeit des Pigments ist nicht deutlich wahrzunehmen, am ehesten noch bei den Pa. der T. maligna der Italiener.

Sieht man daher bei endoglobulären perniziösen Pa. Pigmentbewegung ausgesprochen, so dürfte es sich um Gameten handeln.

Nach etwa 24 h verschwinden in der Mehrzahl der Fälle die Perniziosa-Pa. aus dem peripheren Blute, um ihre weitere Entwicklung in inneren Organen durchzumachen. Indes konnte ich auch, besonders in Italien, mehrfach einen Teil der weiteren Entwicklung im peripheren Blute verfolgen, zumal wenn es sich um schwere Fälle handelte.

Nach etwa 36 h. erscheint in solchen Fällen der Pa. als runde oder ovale, ziemlich scharf konturierte, kleine Scheibe mit einem Aussehen, das man am besten mit dem von hellem, mattem Glase vergleichen kann. Die amöboide Beweglichkeit hat gänzlich aufgehört. Der Pa. nimmt etwa $\frac{1}{4}$—$\frac{1}{5}$ des Volumens des jetzt Neigung zu Schrumpfung zeigenden r. Bl. ein. (Taf. V, Fig. 19, 20.)

Von den hellen bläschenförmigen Stellen, wo beim jungen Pa. das Chr. lag, ist im ungefärbten Präparat jede Spur verschwunden. Indes dieses Verschwinden ist, wie auch beim T.- und Q.-Schizonten, nur scheinbar. Es kommt jetzt vielmehr zu Teilung des Chr., wie wir es schon beim T.-Pa. kennen gelernt haben, nur daß das Chr. während der Teilung des Perniziosaschizonten etwas dichter zusammengeballt erscheint. (Taf. IV, Fig. 14, 15.)

Die eigentliche, sehr schnell verlaufende Kernteilung beginnt aber erst, wenn der Pa. bis zur halben oder dreiviertel Größe des infizierten r. Bl. herausgewachsen ist. (Taf. IV, Fig. 16 u. Taf. V, Fig. 21.) Im übrigen zeigt er im lebenden Präparat dasselbe Aussehen einer hellen matten Scheibe. Diese letzten Stadien der Entwicklung vollziehen sich sehr schnell. Die erwähnten größten Formen finden sich in Italien zuweilen noch dicht vor dem eigentlichen Fieberanfalle im peripheren Blute, ja zum Teil noch während des Schüttelfrostes. Die erwachsenen Perniziosa-Pa. können unter Umständen halberwachsenen rundlichen Q.-Pa. ähnlich werden.

Die infizierten r. Bl. erscheinen öfter etwas dunkler bzw. stärker gefärbt als die normalen und sehen im lebenden Blut zuweilen wie altes Messing aus, worauf die Italiener schon aufmerksam machten (vgl. auch Walterhöfer (1918). Nicht selten sieht man auch eine eigenartige Aufklüftung in dem von den Pa. nicht eingenommenen Teil des r. Bl. derart, daß derselbe von senkrecht oder schief aufeinanderstehenden Linien durchsetzt wird. Es ist, als ob ein gelbes mattes Glasscheibchen einige Risse bekommt. (Taf. V, Fig. 19, 21.) Niemals wird Ähnliches bei T.- und Q.-Pa. gesehen.

In dem homogenen Plasma treten vor der Teilung immer stärker lichtbrechende Stellen hervor, die künftigen Kerne. Die Zahl der Merozoiten wird sehr verschieden angegeben. (Taf. V, Fig. 21 u. Taf. IV, Fig. 17.)

Nach meinen Beobachtungen sind es meist 16. Da die Sporulation im peripheren Blute meist nicht zu sehen ist, hängt die Schätzung sehr von der jeweiligen Reifung der Sporulationsformen ab, vielleicht auch von vorhergegangener Ch.-Therapie, bzw. Schutzstoffen des Körpers. Bei Kultur in vitro (vgl. diese) sah ich auch meist nur ca. 16 Merozoiten, die Ross'sche Schule scheinbar mehr, sogar bis 32. Aber auch in der Kultur verminderte sich die Zahl der Merozoiten scheinbar schon in der zweiten, noch mehr in der dritten Generation.

Während der Bildung der jungen Merozoiten blaßt das infizierte r. Bl. schnell ab, um schließlich zu zerfallen. Das zentral oder etwas exzentrisch gelegene, meist klumpige Pigment zeigt braunschwarze bis schwärzliche Farbe.

Sieht man in diesem Stadium im lebenden Präparat neben dem größeren ruhenden Pigmentklumpen eine oder mehrere Pigmentkörnchen in Bewegung, handelt es sich um Gameten. Auch die Größe der jungen Merozoiten erscheint, wie bei T. und Q., nicht immer als die gleiche. Möglich, daß Merozoiten mit größerem Chr.-Korn die späteren Mikrogametozyten werden. Perniziosa-Merozoiten sind deutlich kleiner als die der T. und Q. (vgl. Taf. III, Fig. 20 mit Taf. IV, Fig. 17).

MAURER'sche Fleckung der roten Blutkörperchen und Weiteres zur SCHÜFFNER'schen Tüpfelung.

Wenn der Perniziosaschizont in die Substanz des r. Bl. eingedrungen ist, tritt bei stärkerer Färbung mit alkalischer ROMANOWSKY-Lösung (vgl. unter Färbung) eine eigenartige rote Fleckung in demselben auf, die der Tüpfelung bei T. entspricht, wobei die Zahl der Flecken mit dem Wachstum des Pa. zunimmt. Taf. IV, Fig. 19 bis 20.

Ich habe dieselbe bereits 1900 im Blut von Togonegerkindern beobachtet und anfangs fälschlicherweise als ev. Bestätigung von PLEHN's karyochromatophilen Körpern s. Z. demonstriert.

Dieselbe sieht man nach MAURER in allen infizierten r. Bl. mit Ausnahme der von Perniziosagameten infizierten. (Nach ARGUTINSKY wären auch die von Perniziosagameten infizierten r. Bl. gefleckt.) Am besten ist die Fleckung in nicht oder ungenügend fixierten Präparaten zu sehen.

Die Form ist eine sehr unregelmäßige.

Die Flecken entstehen also einer nach dem anderen, was einen ganz deutlichen Unterschied gegenüber der Tüpfelung bei T.-Pa. ergibt.

Nach MAURER kann man die Flecken auch bei nichtinfizierten r. Bl. sehen, die aber nach MÜHLENS ev. vorher infiziert waren.

Bei Perniziosa-Pa., namentlich den großen Ringen, sieht man bei Anwendung des BRUG'schen Verfahrens (vgl. unten) deutlich Perniziosafleckung und rote Umränderung der Ringe. Bei den kleinen Ringen ist dies weniger deutlich. Die infizierten r. Bl. erscheinen auch dunkler als die nichtinfizierten.

BRUG fand übrigens auch bei bis zu 24 Stunden alten T.-Pa. neben der Tüpfelung große Flecken, die den Perniziosaflecken MAURER's glichen.

BRUG'sche Färbung: (Man tropft eine Lösung von 0,04 Azur plus 0,025 Eosin auf 25 ccm Methylalkohol auf das Ende des Objektträgers. Wenn man nun einen Tropfen Wasser hinzusetzt, wird die Weiterverbreitung des Tropfens verhindert. Hierauf fügt man schnell doppelt soviel Tropfen Wasser, als man Farblösung genommen hat, zu, breitet die Mischung mit dem Glasstabe über das Präparat aus und läßt 20—30 Minuten färben).

Auch WALTERHÖFER (1918) bemerkte bei T.-Pa. neben der später dominierenden SCHÜFFNER-Tüpfelung auch schon in frühen Jugendstadien eine Fleckung, während bei Perniziosa-Pa. niemals eine Tüpfelung eintritt. Mit DELANOË (1917) sah auch ich die Fleckung häufiger fehlen als die Tüpfelung. (Die letztere widersteht eben der auflösenden Wirkung von Wasser.)

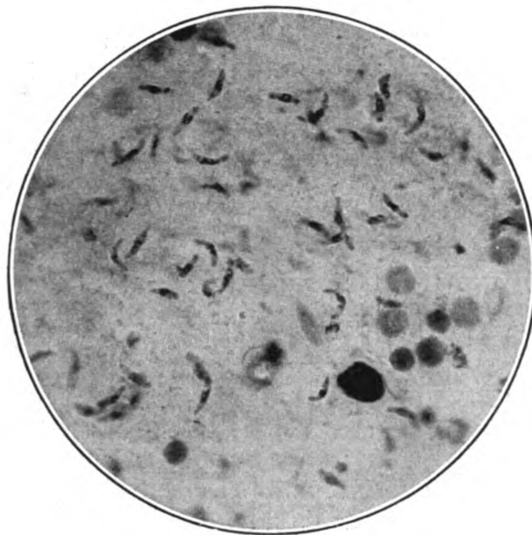
Sowohl die Tüpfelung wie die Fleckung sind im Prinzip nur als verschiedene Ausdrucksformen eines und desselben Grundphänomens, nämlich kolloidaler Ausfällung, zu betrachten. Da

nun die Tüpfelung bei T. bei weitem am leichtesten, häufigsten und schönsten zu erzielen ist, behält sie unzweifelhaft ihren diagnostischen Wert für T.

Bei Anwendung der oben erwähnten BRUG'schen Methode sieht man übrigens auch bei 12—24 h alten Q.-Pa. 2—5 große rote Flecken; dieselben werden bei 48 h alten Q.-Pa. schon undeutlich, indem mitunter Tüpfelung eintritt.

Die Priorität der Entdeckung der MAURER'schen Perniziosa-Fleckung wird übrigens auch STEPHENS und CHRISTOPHERS zugesprochen (Royal Society reports to the Malaria Committee 1899—1900).

Fig. 4.



Zahlreiche Halbmonde im dicken Tropfenpräparat (nach MÜHLENS).
Aus: PROWAZEK, Hdbch. d. pathogenen Protozoen, Bd. III, Art. MÜHLENS, Plasmodiden 1921.

Unterschiede der Perniziosa- und Tertiana-Ringe im „Dicken Tropfen-Präparat".

Tertiana-Ringe:

1. Großer dünner Ring mit relat. kleinem Chr.-Korn.
2. Ringe von verschiedener Größe.
3. Meist 1faches Chr.-Korn.
4. Bei größeren Formen: Ringform oft schon unregelmäßig. Protoplasma u. Chr. schwächer gefärbt.

Perniziosa-Ringe:

1. Kleine Ringe mit relativ großem Chr.-Korn.
2. Ringe von gleicher Größe.
3. Häufig doppelte Chr.-Körner.
4. Bei größeren Formen: Gewöhnlich Siegelringformen (auch dreieckige oder Keilformen). Meist stärker gefärbt, besonders das Chr.

Vgl. auch PRATT-JOHNSON (1921).

β) Geschlechtsformen (Gameten) der gewöhnlichen Perniziosaparasiten.

Dieselben sind, erwachsen, durchschnittlich 9—14 μ lange, 2—3 μ breite, scharf konturierte, pigmentierte, unbewegliche Gebilde, bald frei, bald noch umgeben von einer schmalen Zone des entfärbten r. Bl. Nicht selten sieht man noch eine feine bogenförmige Linie, welche an der konkaven Seite des Halbmondes die Schenkel desselben verbindet, und die als Rest des entfärbten r. Bl. aufzufassen ist. Über die Entwicklung der jugendlichen Perniziosagameten, die nur in inneren Organen stattfindet, vgl. Taf. IV, Fig. 25—27, 33, 34.

In Ausnahmefällen, bei Fällen schwerster Anämie infolge M., wenn es zur Ausschwemmung embryonaler Blutformen ins periphere Blut kam, konnte ich auch die jungen Entwicklungsstadien von Gameten im peripheren Blute beobachten.

In den inneren Organen entwickeln sich die Gameten, nach D. THOMSON, aus jungen Schizonten (?), um erst nach völliger Reifung im peripheren Blute, dann aber plötzlich, zu erscheinen, nach THOMSON nach einer durchschnittlichen Entwicklung von 10 Tagen. Nach THOMSON sollen sie auch am 10. Tage nach der Fieberhöhe im peripheren Blute am häufigsten sein.

Halbmonde, die am 5. Tage nach dem Fieberparoxysmus im peripheren Blute auftreten, sollen nach THOMSON ungeschlechtlichen Pa. entsprechen, die im Blute schon 5 Tage vor dem Fieberanfall bestanden. Wenn daher Halbmonde manchmal länger als 8 Wochen im peripheren Blute sichtbar sind, so wäre das auf das Weiterbestehen ungeschlechtlicher Pa. in inneren Organen zurückzuführen.

Nach THOMSON können die einzelnen Halbmonde nicht länger als höchstens ca. 20 Tage leben, von denen, wie schon erwähnt, 10 Tage auf die Entwicklung in inneren Organen fallen, worauf die Mehrzahl schon nach wenigen Tagen wieder verschwindet, um neuentstandenen Halbmonden Platz zu machen. Würden die Halbmonde länger im peripheren Blute leben, könnte man im zahlenmäßigen Auftreten derselben nicht solche Zacken beobachten, wie sie THOMSON beschrieben hat. Damit stimmen auch Beobachtungen von ZIEMANN, der nach Ch. die Schizonten verschwinden sah, aber nicht die Halbmonde, überein. Vor neuen Anfällen pflegen die Halbmonde nicht selten abzunehmen.

MARY R. LAWSON glaubt nicht nur an eine Wanderung der Schizonten, sondern auch an eine solche der Halbmonde, die völlig intakten r. Bl. aufsitzen könnten. — Es handelt sich ganz zweifellos um zufällige Anlagerungen (Verf.).

Schon in den Jugendformen der künftigen Halbmonde ist das Pigment zerstreut und tritt auch weit eher auf als bei den Schizonten, wo es sich bald mehr in Form etwas dickerer Klümpchen zeigt.

Die jungen Gameten zeigen nach v. D. BORNE (1907) im allgemeinen die Neigung zur Halbmondbildung, wenn auch, nach JAMES und THOMSON, im allgemeinen anfangs die runden oder ovalen Formen überwiegen, um erst, nachdem sie fast erwachsen sind, sich allmählich in die Länge streckend, die Halbmondform zu gewinnen. Wie wir noch sehen werden, bestehen aber bez. der Halbmondbildung bei den Perniziosa-Pa. einzelner Länder ziemliche Unterschiede.

Nach BUCHANAN, zitiert nach THOMSON, sollen im peripheren Blute nur die unreifen Formen die Halbmondform behalten und nur die reifen die Sphären- bzw. Geißelform annehmen.

Nach v. D. BORNE kann man Gameten im Blute bei Perniziosa am besten sehen, wenn Ch. geraume Zeit in unzureichender Menge gegeben wurde.

Weibliche Halbmonde (Makrogameten).

Dieselben sind meist schlanker als die männlichen und haben ein dichteres, etwas dunkler sich färbendes Plasma. Das Pigment ist in der Mitte meist kranzförmig, zuweilen auch in 8er Form angeordnet oder nach NOCHT in Form 2 offener Halbkreise, die sich an ihren konvexen Seiten berühren. Eine Bewegung des Pigments und des Halbmondes ist nicht mit Sicherheit zu entdecken. (Taf. V, Fig. 22.)

Wenn man nämlich glaubt, doch eine gewisse Bewegung des Halbmondes bemerken zu können, muß man immer die feinen Plasmaströmungen im lebenden Präparat berücksichtigen.

Da der Halbmond öfter verschieden lange Schenkel hat, trifft die Strömung verschieden lange Hebelarme, woraus eine langsam rotierende Bewegung erfolgen kann.

In diesem Zusammenhange sei aber eine frühere Beobachtung erwähnt, die sich noch einmal bei Perniziosa (Rezidiv) wiederholte. Ich sah, wie ein endoglobulärer, großer, runder, mit beweglichem Pigment versehener Gamet sich in die Breite schnellte. Es bildete sich die nierenförmige Figur des Halbmondes, an der konkaven Seite überspannt von einer feinen bogenförmigen Linie, die durch den Rand des jetzt entfärbten r. Bl. dargestellt war. Aus dem einen Pole des Halbmondes ergoß sich das Pigment in den hyalinen Raum zwischen diesen Bogen und der konkaven Seite der Pa. Wie wenn es wieder aufgeschlürft würde, strömte es gleich darauf wieder nach der Mitte des Halbmondes. Das wiederholte sich 5mal, während der Halbmond heftige zuckende Bewegungen ausführte, wobei die Pole sich einander näherten. Nach dem 5. Male blieb der Halbmond ruhig, nach 10 Minuten war auch das Pigment in Ruhe.

De Raadt (1911) sah Ähnliches und nicht nur Sphären aus Halbmonden, sondern auch Halbmonde aus Sphären hervorgehen.

Eine ganz außerordentlich geringe Beweglichkeit des Pigments glaube ich zweimal in Italien im Verlauf einer einstündigen Beobachtung gefunden zu haben. Doch ist es nicht sicher, ob nicht der betr. Halbmond ein Mikrogametozyt war.

Grassi und Feletti, Mannaberg und Verf. beschrieben ferner Durchschnürungen der Halbmonde, so daß zwei mehr oder weniger gleichgroße Teilstücke entstanden. Taf. V, Fig. 23. Im gefärbten Präparat sieht man, verdeckt von dem Pigment oder umgeben von dem Kranze desselben, das rotgefärbte Chr. in Gestalt feiner, aufgelockerter, dicht zusammenliegender Chromosomen. (Taf. IV, Fig. 36.) Zuweilen haben wir zwei Chr.-Ansammlungen (Kerne), mit achromatischer Zone. Aus den weiblichen Halbmonden entstehen unter allmählichem Abrunden erst ovale, dann runde Körper, bei denen das Pigment die kranzartige Lagerung im Zentrum innebehält. Zunächst haftet noch ein Rest des infizierten r. Bl. dem Pa. an. (Taf. V, Fig. 25.)

Das Pigment erscheint auch bei den rundlichen Formen unbeweglich bis auf einige Pigmentkörnchen, welche unter zitternder, wackelnder Bewegung von dem zentralen Pigmenthaufen bis zur Peripherie und wieder zurück wandern können.

Zwischen dem Rande des entfärbten r. Bl. und dem Rande des Pa. sind meist 1—2 kleine knospenartige, 1—2 μ im Durchmesser haltende, runde, helle Bläschen zu sehen, die Polkörper, welche schon von den Italienern beschrieben sind und von einigen, m. E. mit Recht, als Reduktionserscheinung von Plasma und Kern des weiblichen Gameten, von Pittaluga als junge, neu durch Schizogonie entstandene Pa. (?) aufgefaßt werden. (Taf. V, Fig. 26.) Man entdeckt in ihnen Chr. mit etwas Plasma (vgl. auch Kap. VIII B 2 c). Schließlich verschwindet der äußere Saum des r. Bl. und auch die beiden knospenartigen Bläschen. (Taf. V, Fig. 27.)

Männliche Halbmonde (Mikrogametozyten).

Das Plasma der männlichen erwachsenen Halbmonde ist, wie das Plasma sämtlicher männlichen M.-Gameten, etwas heller gefärbt, die Form durchgehend eine plumpere, wie die der weiblichen, das Pigment zerstreut nach beiden Polen hin. (Taf. V, Fig. 28 u. Taf. IV, Fig. 29.) Im gefärbten Präparat erscheint das Chr. mehr oder weniger über den ganzen Plasmaleib zerstreut und kräftiger entwickelt als das der Makrogameten. Nur die Pole der männlichen Halbmonde nehmen eine deutlichere Färbung an. Schon im lebenden Präparat, noch besser aber im Perniziosablut aus dem An.-Magen, kann man sehen, wie der männliche Gamet sich zu einer runden Sphäre umwandelt. Taf. V, Fig. 28, 29 u. Taf. IV, Fig. 30, 31.

Die Geißelbildung erfolgt im allgemeinen unter denselben Voraussetzungen und Bedingungen wie beim männlichen T.- und Q.-Gameten (Taf. IV, Fig. 32), aber nie im peripheren Blute. Thomson beobachtete sogar die Bildung von 10 Geißeln. Auf Grund der experimentellen Untersuchungen muß man neuerdings sagen, daß nicht alle Mikrogametozyten zur Geißelbildung befähigt sind.

Je nach der Örtlichkeit scheint die Geißelbildung der Pa. aber verschieden schnell aufzutreten. Thomson beobachtete sie in Liverpool erst nach ungefähr 20 Minuten, James in Panama schon nach 10, oft schon nach 4 Minuten. (Verschiedenheit der Temperatur und Feuchtigkeit.)

Nach Martirano (Schüler Grassi's) zeigen Halbmonde die Geißelbildung niemals bei einer Temperatur unter 17°. Ich habe das erstere bei Rezidiven in Deutschland wie in Syrien bestätigen können.

Wie bei den Geißelkörpern des T.- und Q.-Pa. können sich auch bei den entsprechenden Formen des Perniziosa-Pa. rundliche Stücke vom Plasma abschnüren mit ebenfalls beweglichem Pigment. (Taf. V, Fig. 30.)

Im Moment der Geißelbildung tritt eine deutliche Kontraktion des Pa. ein. Betr. d. Jugendformen vgl. Taf. IV, Fig. 32, Taf. V, Fig. 30. Die allerjüngsten Gameten sind auch nicht pigmentiert und zeigen noch keine Auflockerung des Chr.

Das Chr. kann nicht nur, wie MAURER annimmt, in der ringförmigen, stets gleich breiten Ringfigur des Plasmas liegen, sondern auch innerhalb derselben. Vgl. Taf. IV, Fig. 33.

Der Unterschied der jungen männlichen und weiblichen Perniziosagameten ist nicht leicht zu finden, da das Chr. sich kaum unterscheidet. Die kräftigere Blaufärbung und gestreckte Form des Plasmas sprechen mehr für weibliche, schwächere Färbbarkeit, rundliche Form mehr für männliche Gameten. Haben wir im lebenden Perniziosablute endoglobuläre, hyaline Pa. von runder Form und deutlich beweglichem Pigment vor uns, so ist ohne weiteres die Diagnose auf männliche Gameten der Perniziosa-Pa. gegeben.

MAURER zeigte auch, daß sich bei Anwendung des 3.—4. Grades seiner Färbemethode die Gameten der Perniziosa wie von einem roten Hofe umgeben zeigen, und zwar sowohl die erwachsenen, wie auch die endoglobulären jüngeren Formen. (Taf. IV, Fig. 26, 30, 36.)

Der Wall wird gebildet durch das Stroma der infizierten r. Bl., deren Hb. aufgesogen wird, während das Stroma erhalten bleibt. Die Schizonten fressen dieses Stroma auf, und es kommt deswegen bei letzteren nicht zur Bildung des erwähnten Walles. Daher gibt auch die Färbung ein gutes Mittel, bereits die jugendlichen Gameten von Perniziosaschizonten zu unterscheiden. (CHRISTY erkennt die erwähnte Kapsel der Halbmonde nicht an.)

Verhältnis der Perniziosagameten zu den Schizonten.

THOMSON sah in akuten Fällen 1 Halbmond auf 535 Schizonten, in 11 subakuten Fällen 1 auf 81, in 26 chronischen 1 auf 52. Nach Ross und THOMSON soll die Zahl der Halbmonde überhaupt nie 5% der Pa. übersteigen, und es soll überhaupt nur in 74% der Perniziosa zur Bildung von Halbmonden kommen. MÜHLENS bezweifelt das wohl mit Recht. Er sah bei seinen künstlichen Infektionen stets Halbmonde auftreten, z. T. in größeren Mengen. Jedenfalls dürften die Verhältnisse in den einzelnen Fällen sich sehr verschieden verhalten.

Die Zahl der Halbmonde hängt auch von der Saison ab. Z. B. sah FÜLLEBORN (zit. nach E. MARTINI) im Anfang der Sommerepidemie nur 5% Perniziosa-Fälle mit Halbmonden im November 60%. Ähnliches konnte ich in Syrien bestätigen. An vorhergegangene Chininisierung (wie SCHÜFFNER anzunehmen scheint), ist ihr Auftreten nicht gebunden.

Verhältnis der männlichen und weiblichen Halbmonde.

Anfangs scheint die Zahl der männlichen Gameten die der weiblichen etwas zu überragen (vgl. dazu die Geschlechtsproportion von Knaben : Mädchen = 105 : 100), während im späteren Verlauf des Fiebers mehr weibliche Gameten auftreten. Es ist diese Beobachtung von den verschiedensten Autoren bestätigt worden, z. B. SIMONS (1919), ABRAMI & SENEVET (1917). Letztere fanden nach 9 Tagen das Verhältnis der weiblichen Gameten 49,3—75,3 und 18,5—42,7 für die männlichen. Am 1. Tage betrugen die Zahlen 48,5—51,7 zu 41,1—47,3.

b) Der Parasit der schweren (besonders in Westafrika herrschenden) Perniziosa. (*Laverania perniciosa* (bzw. *varietas perniciosa*).)

Wir sahen schon früher, daß viele Forscher von dem eigentlichen malignen T.-Pa., *Laverania malariae*, die sog. Quotidian-Pa. abtrennten. Die betreffenden Forscher scheinen alle mehr oder weniger ähnliche, bzw. mindestens sehr nahe verwandte Pa. gesehen zu haben. Da ich nun eine typische Quotidian-Entwicklung nicht anerkennen kann, die von mir in Westafrika gesehenen Formen aber noch am meisten Anklänge an die sog. Quotidiana-Pa. zeigen, und da ferner die betreffenden Pa. meines Erachtens schon aus praktischen Gründen einen

Namen haben müssen, schlug ich als passendsten den neuen Namen „*Laverania perniciosa*“ vor.

In Westafrika fand ich folgende

Unterschiede der *Laverania perniciosa* (bezw. der *Varietas perniciosa*) gegenüber der gewöhnlichen *Laverania malariae*.

1. Die Schizonten der Ersteren, welche sich in ihren Jugendstadien gar nicht von denen der gewöhnlichen tropischen oder italienischen Perniziosa unterscheiden, bilden statt schwarzen, bald klumpig werdenden Pigments anfangs mehr feinkörniges, braunschwarzes. Die Klumpung tritt erst später ein und erreicht nicht ganz solche Grade, wie in den entsprechenden Entwicklungsstadien der *Laverania malariae*.

2. Die Schizonten verschwinden fast durchgehend, wenn sie die Größe der pigmentierten Siegelringformen erreicht haben, aus dem peripheren Blute, während man in Italien Figuren, wie Taf. IV, Fig. 15—16 und Taf. V, Fig. 19—21, nicht selten auch noch im Fieberbeginn im peripheren Blute sehen kann. Von Marchoux in Westafrika bestätigt.

3. Die Messingfarbe der durch italienische Perniziosa-Pa. infizierten r. Bl. kommt in Niederguinea nie zur Beobachtung.

4. Die reifen Schizonten der Perniziosa in Niederguinea usw. scheinen bereits zur Schizogonie kommen zu können, wenn sie erst $1/3$—$1/2$ des r. Bl. erfüllt haben.

5. Die Kernteilung scheint im allgemeinen schon früher einzutreten und die Zahl der Merozoiten 16 selten zu überschreiten.

Übrigens sah ich in einem Falle von tödlich endender Perniziosa schon in Italien (Grosseto) in Milz und Knochenmark einige wenige Teilungsformen des Perniziosa-Pa. mit nur 6 jungen Merozoiten, ohne eine Spur von Pigment. Vgl. entsprechende Befunde Mannaberg's und der Italiener bei gewissen Formen der Perniziosa. Deswegen ist m. E. die Annahme besonders unpigmentiert bleibender Pa. noch nicht notwendig. Vgl. frühere Erklärung.

6. Die Halbmondbildung scheint, wenigstens an Ort und Stelle in Westafrika, erheblich seltener als bei der gewöhnlichen Laverania. Kommt es aber zur Bildung von Halbmonden, so sind dieselben etwas kleiner und plumper. Das Fehlen von Halbmonden, wie Mühlens von mir annimmt, habe ich nicht behauptet. Sichelform sah ich nie.

Der Unterschied gegenüber den mir wohlbekannten, oft sichelförmigen, Halbmonden in Italien war direkt auffallend. Man beobachtete aber als Gameten häufiger auch runde, endoglobuläre, das r. Bl. nicht verändernde, nicht vergrößernde, hyaline Pa. mit ziemlich feinem, mehr bräunlichem Pigment, das sich von dem dunkleren der Schizonten deutlich unterscheidet. Diese runden Gameten können dann sehr an die der gewöhnlichen T.- bzw. Q. Gameten erinnern, nur daß sie kleiner sind und etwas dunkleres, gröberes Pigment zeigen. (Taf. V, Fig. 31—32.)

Auch Stephens und Christophers beschrieben (1900) die Seltenheit des Auftretens von Halbmonden bei Negerkindern in Westafrika, ebenso Panse (1902) in Ostafrika, Wellman (Atti della Società per gl. stud. 1907) in Angola (Westafrika), Rodenwaldt in Togo und Le Moal in Nordafrika. Manchmal waren bei europäischen, chronisch Perniziosakranken überhaupt keine Halbmonde zu sehen, bzw. erst nach Rückkehr nach Europa, während sie bei Negern doch immerhin zu bemerken waren. Da James Ähnliches bei Europäern und Farbigen am Panamakanal beobachtete, könnte man hierfür vielleicht auch Rassenunterschiede verantwortlich machen. Die Halbmonde waren aber andererseits auch selten bei europäischen Kachektikern, die in Westafrika ebenso wenig oder ungenügend Ch. genommen hatten, wie seinerzeit die Bauern in den Fiebergegenden Italiens, deren Blut oft von Halbmonden wimmelte. (Neuerdings traten allerdings, möglicherweise im Zusammenhange mit der immer stärkeren Chininisierung der europäischen Bevölkerung, die Halbmonde auch bei Europäern in Kamerun nicht mehr ganz so selten auf wie früher.)

Die Beschreibungen Marchoux' von Perniziosa.-Pa am Senegal erinnern ebenfalls an unsere Kameruner Pa. Statham nimmt neuerdings in Westafrika eben-

falls eine besondere Rasse der Perniziosa-Pa. an. Auch MINE trennte in Formosa von den gewöhnlichen malignen T.-Pa. solche, die nur 6—12 Merozoiten bildeten und durch frühzeitige Teilung und geringere Größe, (erwachsen nur ⅓—½ des r. Bl.), sowie durch helleres Pigment und seltene Halbmondbildung sich unterscheiden sollten.

Ich weiß sehr wohl, daß die oben geschilderten Untersuchungsmerkmale der *Laverania perniciosa*, im strengsten Sinne des Wortes, manchem nicht ausreichend erscheinen werden, um, wie ich es tue, eine besondere Art anzunehmen. Eine Varietät ist „*Laverania perniciosa*" sicherlich. Vergessen wir nicht, daß selbst die bekannten T.-, Q.- und Perniziosa-Pa. manche Verwandtschaft in gewissen Entwicklungsstadien zeigen.

PEARSON (1920) sah zwar keine Unterschiede der Perniziosa-Pa. vom Belg. Kongo gegenüber denen des unteren Kongo, Sierra Leone und Deutsch-Ostafrika. Die ersteren sollen aber viel mildere und der Therapie zugänglichere Infektion bedingen.

Auch Hirnsymptome sollen sie weniger verursachen, dagegen eher Schw. Verschiedene Rassen von Pa. innerhalb derselben Art gibt es ganz sicher. Das lehrt uns schon die moderne Vererbungsforschung. Atypische Pa. neben den gewöhnlichen beschrieb auch HORNUS (1922) bei 2 Fällen von tödlich verlaufender unbehandelter Perniziosa.

Perniziosaformen mit besonders starker Chromatinentwicklung.

Formen, wie ich sie in Kamerun zweimal bei Perniziosa beobachtet habe, bei denen es schon in den Jugendstadien zu ganz ungewöhnlich starker Entwicklung des Chr. kam, möchte ich nicht als Ausdruck einer besonderen neuen Form ansprechen. Klinisch zeichneten sich beide Fälle, darunter besonders der eine, durch seltene Hartnäckigkeit und Ch.-Resistenz aus. Im übrigen glichen die im Blute allein sichtbaren Ringformen dieser Pa. ganz den sonst beobachteten. Ich habe seitdem nur noch einmal im Weltkriege, in Syrien, bei einem ch.-resistenten Perniziosa-Falle besonders starke Chr.-Entwicklung gesehen. Es gibt aber zweifellos Ch.-Resistenz auch bei gewöhnlichen Ma.-Pa.

c) Andere Parasitenformen, deren Stellung noch ganz unsicher ist.

α) *Plasmodium tenue* (STEPHENS 1914.) ? (Verf.)

In dem III. Report of the Wellcome Research Laboratories in Khartum wurden 1908 Formen abgebildet (vgl. Fig. 5), die vollkommen den Pa. glichen, wie sie STEPHENS (1914) in merkwürdiger Unkenntnis der vorigen Pa., als „*Plasmodium tenue*", nova species, aus Indien beschrieben hat (vgl. Taf. IV, Fig. 48—51). Dieselben zeigten außerordentlich starke amöboide Beweglichkeit, schwache Entwicklung des Protoplasmas, welches spinnwebenartige Zeichnung aufwies und eine im Verhältnis zum Volumen des Pa. besonders starke Entwicklung des Chr. Da aber weitere Angaben über Schizogonie und besonders Gametenbildung bei diesen Formen noch fehlen, und man auch bei gewöhnlicher Perniziosa spinnwebenartige Zeichnung der jungen Schizonten zuweilen sehen kann, kann ich die Namensgebung von STEPHENS (*Plasmodium tenue*) für die Khartumer und indischen Pa. trotz MARZINOWSKI noch nicht anerkennen. BALFOUR selber und WENYON (1914) erkennen dem Khartumer Pa. ebenfalls nicht die Bedeutung einer Spezies zu. MACFIE fand ähnliche Formen auch in Westafrika, CRAGG & NAIDU (1918) auch bei einem schwerkranken türkischen Soldaten und führen diese Formen auf den schlechten Zustand des Wirtsorganismus zurück!

CHALMERS & ARCHIBALD (1920), LEGER & BEDIER (1922) beschreiben ebenfalls solche Tenueformen, die MÜHLENS aber für amöboid verzogene Ringformen hält. Er konnte sie in schnell über die Flamme gehärteten Präparaten auch neben gewöhnlichen Perniziosa-Ringen sehen.

Auch DE MELLO (1917) berichtet aus Goa von einem relativ ch.-resistenten Fall von Quotidiana (aber schließlich geheilt durch Cinchona febrifuge), wo die Pa. in ihren jungen Stadien an das *Plasmodium tenue* von STEPHENS erinnerten und die Halbmonde weniger Pigment darboten als die gewöhnlichen Halbmonde. Auch war der Kern der ersteren größer und runder.

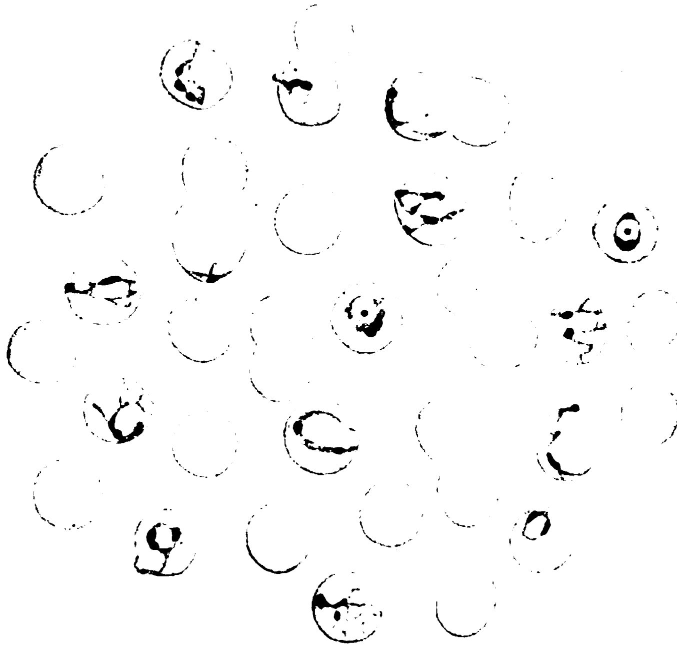
Ich selber beobachtete kürzlich bei einer schwer anämischen, t.-kranken Russin aus dem Kaukasus neben gewöhnlichen T.-, ebenfalls typische Tenue-Formen und wurde dadurch in der Skepsis nur noch bestärkt. Vgl. auch Kap. VIII B. 2d die Beobachtungen TEMPELAAR's, die ebenfalls gegen eine besondere „Tenue"-Art sprechen; ferner von PAISSEAU und HUTINELL. Dagegen ist I. A. SINTON (1922) geneigt, doch für ein besonderes *Pl. tenue* einzutreten wegen der regelmäßigen Periodizität des Auftretens, und da sowohl der Kranke wie die Technik der Herstellung der Präparate keinen Einfluß auf das Zustandekommen der „Tenue"-Formen hätten üben können. Vgl. auch CATANEI (1922) und MARCHOUX (1922). Tenue-Formen wurden auch von MÜHLENS u. KIRSCHBAUM (1924) (vgl. unter Impfmalaria) bei Perniziosa, namentlich am Rande der Ausstriche beobachtet.

β) *Plasmodium vivax (varietas minuta)*, (EMIN).

Als solches beschrieb AHMED EMIN (1914) eigenartige Pa.-Formen, die er auf der Insel Kamaran im Roten Meer fand und als „*Plasmodium vivax, varietas minuta*" bezeichnete. Diese Formen sollten sich im Jugendstadium sehr den Perniziosa-Pa., im erwachsenen Stadium mehr dem T.-Pa. nähern. In Präparaten, die mir von MARCHOUX gesandt wurden, konnte ich die Befunde von EMIN zum Teil bestätigen (vgl. Taf. IV, Fig. 52—58), und noch ergänzen (Ziemann 1914).

Der Pa. wäre demnach vom T.-Pa. zu trennen durch Fehlen der Aufblähung und Abblassung der r. Bl., durch Fehlen einer deutlichen SCHÜFFNER'schen Tüpfelung, geringere Zahl der Merozoiten und frühzeitige Kernteilung im peripheren Blute.

Fig. 5.



Aus III. Report, Wellcome Research Institute (Niltal bei Khartum). Perniziosaparasiten (nach BALFOUR).

Gegen Q. spricht das sehr frühzeitige Eintreten der Chr.-Teilung, das Fehlen der bei Q. oft so außerordentlich charakteristischen Bandformen und das feinere, bräunliche Pigment besonders in Jugend- und halberwachsenen Stadien, gegen Perniziosa das Auftreten eines feinkörnigen, dunkelbräunlichen, statt mehr klumpigen schwärzlichen Pigments, Einsetzen der Kernteilung schon im peripheren Blute, Auftreten sämtlicher Entwicklungsstadien der Gameten im peripheren Blute, völliges Fehlen der Halbmondformen und statt dessen Auftreten von runden, endoglobulären Gameten. Gegen eine Mischinfektion junger Perniziosa- und älterer Q.-Pa. spricht der Umstand, daß zwischen den jüngsten und älteren Entwicklungsstufen alle möglichen Übergänge schon im peripheren Blute vorkommen, die sich scharf von den Perniziosa- und Q.-Pa. unter-

scheiden. Ohne Zusammenfassung aller dieser Momente war es nicht leicht, eine genaue Differentialdiagnose gegenüber T.-, Q.- bzw. Perniziosa-Pa. vorzunehmen. — Weitere Untersuchungen auf Grund erheblich größeren Materials müssen lehren, ob es sich wirklich um besondere Art oder Varietät handelt. CRAIG nimmt dieses an. Vgl. auch STEPHENS (1922), der einen ganz ähnlichen Pa. auch aus Ostafrika beschreibt.

γ) *Plasmodium caucasicum.* ? (Verf.)

Unter diesem Namen beschreibt MARZINOWSKI (1916) einen Pa., der sich von *Laverania malariae* angeblich unterscheidet durch kleinere, dickere Ringformen, die auch in der Gegend des Kerns nicht verjüngt sind und mehr Chr. zeigen. Der Pa. zeigt MAURER'sche Fleckung, SCHÜFFNER'sche Tüpfelung, auch frühe Zusammenballung des Pigments und Bildung von 8—10 Merozoiten, diese gekennzeichnet durch einen länglichen Kern an der Basis der dreieckigen Figur eines jeden Merozoiten. Entwicklungsdauer 48 h. Diese Angaben genügen nicht entfernt zur Aufstellung einer neuen Pa.-Art, zumal Gametozyten nicht beobachtet wurden.

δ) Weitere, ganz unklare Formen.

BARTARELLI (1916) sah angeblich im Jahre 1911 am Madeira-Fluß in Brasilien Fälle von Perniziosa, in denen die Pa. nur die Größe von Anaplasma hatten und gegen Ch., 1½ g per os, resistent waren !! (wahrscheinlich war es gar keine M.?).

Malaria-Parasiten bei Affen.

MESNIL (1917) und ROUBAUD (1920) berichteten von gelungener T.-Übertragung auf Schimpansen (nach Injektion von 8—9 ccm Blut). 12 Tage später Schizonten (kein Fieber). Am 13. Tage Gameten.

Nach 4 Schizogonien verschwanden die Pa. Bei einem zweiten Schimpansen mißlang die Infektion, ebenso bei Versuch mit Perniziosa-Blut und perniziosainfizierten An. R. KOCH hatte 1900 in Batavia M. nicht auf Orangs und Gibbons übertragen können. Nach MESNIL und ROUBAUD stände somit der Schimpanse an der Grenze der Empfänglichkeit für M.

Neuerdings beschrieb REICHENOW (1920) auch Halbmonde bei Anthropoiden in Kamerun und hält diese für echte Perniziosaformen. Ebenso glaubt er auch T. und wahrscheinlich auch Q.-Pa. bei Schimpansen gefunden zu haben.

Ähnliches berichteten BLACKLOCK & ADLER (1922) sowie ADLER (1923) in Sierra Leone. Versuche der Übertragung der perniziosaartigen Pa. auf zwei Europäer blieben aber negativ, ebenso Infektionsversuch bei *An. costalis.*

So wichtig in wissenschaftlicher Beziehung diese Funde sind, in epidemiologischer dürften sie für die Verbreitung keine Bedeutung haben, da es sich um sporadische Befunde handelt, und die betreffenden Gegenden z. T. menschenarm sind. Weitere Untersuchungen wären wünschenswert.

Auch CHIMISSO (1922) fand bei *Macacus rhesus* Pa., die mehr als die anderen Affen-Pa. Ähnlichkeit mit denen der menschlichen M., speziell mit denen der tropischen M. haben sollten. Sowohl nach den Abbildungen, wie nach den von CHIMISSO mir übersandten Präparaten sind aber doch die betr. freien sexualen Formen von den Halbmonden durchaus zu trennen, wie denn auch schon die halberwachsenen endoglobulären Pa. sich von denen der Perniziosa entfernen, während allerdings die jugendlichen Formen damit außerordentliche Ähnlichkeit gewinnen konnen.

Malariaparasitenähnliche Parasiten bei Affen.

Die den M.-Pa. z. T. ebenfalls sehr ähnlichen verschiedenen Plasmodienarten bei Fledermäusen und fliegenden Hunden, die von Verf. DIONISI und GONDER, MACKFIE, NEUMANN, LÉGER, BREINL und anderen beobachtet wurden, wollen wir hier beiseite lassen, nachdem die Versuche, menschliche M.-Pa. auf diese Tiere und die betreffenden tierischen Pa. auf Menschen zu übertragen, vergeblich waren (RODHAIN & VAN DEN BRANDEN 1917). Es sei in der Beziehung, und überhaupt bezüglich der Plasmodien bei Tieren, auf MÜHLENS, „Die Plasmodiden" (1921) verwiesen. Vgl. auch die neuesten negativ verlaufenen Versuche von C. C. BASS (1922) mit Kultur-Pa. unter Verwendung eines Serums, das dem betr. Versuchstier entsprach.

Es sind bisher 6 angebliche Arten bei Affen beschrieben worden:

1. *Plasmodium kochi* Laveran (1899)

bei Pavianen und Mangaben von Kossel, bei Meerkatzen und Schimpansen von Verf., bei Ceylon-Affen von Castellani und Chalmers. Die jüngeren Ringformen ähnelten T.- bzw. Perniziosa-Ringen, die älteren Formen T.-Pa. (Entwicklungsdauer bei entmilzten Tieren nach Gonder und Rodenwaldt 48 h).

2. *Plasmodium pitheci* Halberstädter & v. Prowazek (1907)

beim Orang-Utan und *Macacus cynomolgus* sowie *nemestrinus* gefunden.

3. *Plasmodium inui* Halberstädter & v. Prowazek (1907)

von Kossel bei *Cynocephalus babuinus* gefunden. 2 und 3 ev. identisch mit

4. *Plasmodium cynomolgi* Mayer (1907)

bei javanischem *Macacus cynomolgus*.

Die Sporulation entsprach teils der beim T.-, teils der beim Q.-Pa.

5. *Plasmodium brasilianum* Gonder u. v. Berenberg-Gossler (1908)

bei *Brachyurus calvus* am Amazonenstrom gefunden. Erinnert sehr an den Q.-Pa. Die Entwicklung dauert auch 72 h, nur soll der Pa. sich nicht in, sondern scheinbar auf den r. Bl. entwickeln. Meist 8 Merozoiten. Pigment auch wie bei Q.-Pa. Gonder & v. Berenberg wollen bei ihm auch „Parthenogenese“ beobachtet haben?

6. *Plasmodium semnopitheci* Knowles (1919)

bei *Semnopithecus entellus* gefunden von Seidelin und O'Connel, zoologisch noch nicht genau fixiert.

7. Ein *Plasmodium Bouilliezi*, zu trennen von *Plasm. kochi*, will M. Leger (1922) bei einem *Cercopithecus campbelli* Wath gefunden haben (Westafrika).

Für die Aufstellung der neuen Spezies dürften aber weitere Untersuchungen notwendig sein.

Chalmers & Castellani (1919), 3. Aufl., erwähnen auch noch *Plasm. bovis* Colle 1898, ferner *Plasm. canis* Castellani & Chalmers 1910 (erinnernd an *Plasm. vivax*) bei Paria-Hunden in Ceylon gefunden, ferner *Plasm. equi* Castellani & Chalmers (1913) beim Pferde in Ceylon gefunden, erinnernd an *Plasm. canis!* (Vgl. unter Piroplasmen in diesem Handbuche).

Anhangsweise sei noch erwähnt, daß kürzlich von Donovan auch ein sehr an den gewöhnlichen T.-Pa. erinnerndes neues *Plasmodium ratufae* n. spec. bei malabarischen Eichhörnchen in Ostindien gefunden wurde.

E. Angebliche Rückbildung und Schizogonie der Makrogameten.

(Früher Parthenogenese. Grassi, Schaudinn).

Bereits Canalis & Golgi (l. c.) hatten die Halbmonde der römischen Sommerherbstfieber zu den Fiebern mit langen Zwischenräumen in Beziehung gebracht. Vgl. auch Taf. V, Fig. 23.

Sacharoff erwähnte auch schon eine Kernteilung der Halbmonde, die er als karyokinetisch auffaßte. Daß die Halbmonde vielleicht in Beziehung ständen zu den Rezidiven, wurde dann von mehreren Seiten betont, von Grassi in „La Malaria“, Ziemann (D. m. Woch. 1900), Lewkowicz und anderen.

Nach Lewkowicz sollte die Entwicklung der Gameten bis zum Eintritt der Segmentation, die er aber nicht selber beobachtete, 22 Tage dauern. Maurer beschrieb bereits 1902 eine Teilungsform bei Perniziosa, die er wegen der großen Zahl der Schizonten von den gewöhnlichen Teilungsformen unterschied, und die er mit einer Teilung der Halbmonde in Beziehung brachte!

Grassi sprach von Parthenogenese der Makrogameten, eine Vermutung, die Schaudinn durch direkte Beobachtung bei T.-Makrogameten glaubte unterstützen zu können. Taf. III, Fig. 52—56 wird die betreffende Beobachtung besser als eine lange Beschreibung illustrieren.

Man versteht unter Parthenogenese eine Fortpflanzung von weiblichen Gameten ohne vorhergegangene Befruchtung.

Da SCHAUDINN's Ausdruck „Parthenogenese von M.-Pa.“ von englischen Autoren falsch aufgefaßt wird, sei mit MARTIN MAYER erwähnt, daß SCHAUDINN wörtlich sagt, „wenn man will, kann man die Schizogonie der Makrogameten auch als Parthenogenesis auffassen.... Ich persönlich halte die Anwendung von Bezeichnungen, die bei den vielzelligen Metazoen eine bestimmte und meist andere Bedeutung haben, bei den einzelligen Protozoen eher für verwirrend als nutzbringend.“

Auch SCHÜFFNER (mündliche Mitteilung) will Parthenogenese gesehen haben, ebenso M. HARTMANN, PONTANO (1920) und ABRAMI-SÉNEVET. VAN DER HILST-KARSEWEG fand, entgegen SCHAUDINN, der die Parthenogenese 2 Tage vor dem Anfalle gefunden hatte, dieselbe auf der Fieberhöhe.

BLÜML und METZ wollen die Parthenogenese der Gameten gleichzeitig mit der der Schizonten beobachtet haben, was sonst bisher nicht gesehen worden ist.

Es ist aber nicht zu übersehen, daß BLÜML und METZ von häufigen Doppelinfektionen eines r. Bl. in ihren Fällen sprechen. Auch sahen sie Doppelinfektion durch einen halberwachsenen Gameten und einen sporulierenden Schizonten, wobei zweifellos Selbsttäuschungen möglich sind.

Nach HARRISON müßte Parthenogenese, wenn sie im peripheren Blute vorkäme, viel häufiger beobachtet werden. Er verlegt sie daher in die inneren Organe, insbesondere in die Milz.

NEEB beobachtete ebenfalls Parthenogenese der weiblichen Gameten bei Perniziosa.

Nach SWELLENGREBEL unterscheidet sich die Schizogonie der Halbmonde von der vegetativen Schizogonie, abgesehen von der verschiedenen Genese:

1. durch die Farbe des Plasmas (bei Gameten mehr violettblau, bei Schizonten mehr blau),

2. durch die Größe im Verhältnis zum r. Bl., indem der sich teilende Schizont das r. Bl. nur zum Teil ausfüllt, der weibliche Gamet ganz,

3. durch die noch während des Beginns der Zellteilung mehr diffuse Verteilung des Pigments,

4. durch Auftreten eines bei der Kernteilung nicht verwandten chromatischen Restkörpers.

BRÜNN (1917) bringt ebenfalls Abbildungen, die an SCHAUDINN's Parthenogenese erinnern. Aus der Fieberkurve geht aber hervor, daß bereits Ch.-Medikation eingesetzt hatte, mithin wir sehr wohl pathologische Formen vor uns haben können.

Auch MARCHOUX sah bei Saloniki-M. angeblich Parthenogenese. Die Gameten sollten sich nach 14 Tagen durchschnittlich wie gewöhnliche Schizonten teilen. Vgl. ferner den Bericht der franz. M.-Kommission (Bullet. soc. pathol. exot. 1922, Nr. 3), wonach Parthenogenese teilweise möglich sei.

Ich selber hatte in der 1. Auflage eine solche Parthenogenese bei Perniziosa ebenfalls abgebildet; indes ist es mir trotz großer Mühe nicht gelungen, ähnliche Bilder wiederzufinden. Immer, wenn ich glaubte, solche Bildungen gefunden zu haben, handelte es sich um solche, die ebensogut durch gleichzeitige Infektion eines r. Bl. durch Schizonten und Gameten, bzw. durch pathologische Sporulation, wie sie auch bei Kultur in vitro vorkommt, erklärt werden konnten. Selbst in 6 Tage alten Perniziosa-Kulturen habe ich nicht die geringste Andeutung von Parthenogenese entdecken können.

Die gerade in der Kultur häufiger zu beobachtenden pathologischen Teilungsformen sind bisher nicht geeignet, die Hypothese von der Parthenogenese zu stärken. R. ROSS, J. G. THOMSON und schon früher A. BIGNAMI haben sich gegen die Parthenogenese ausgesprochen, ebenso CRAIG, KABELIK und andere.

SIMONS sah im Latenzstadium der M. in 95,92 % aller Fälle, wo überhaupt positiver Befund erhoben wurde, nur Schizonten, und zwar in allen Stadien der Schizogonie, allerdings mit deutlicher Verlangsamung derselben.

Erwähnt sei in diesem Zusammenhange aber doch eine Beobachtung von ACTON und KNOWLES, welche in künstlichen Kulturen von *Haemoproteus columbae* nach BASS die männlichen Gameten bald absterben sahen, während die weiblichen Gameten bis zu 64 Stunden am Leben

blieben und freie Merozoiten und in die r. Bl. eindringende Schizonten lieferten. Diese Mitteilung fordert natürlich zu weiteren Nachforschungen auf.

Andererseits fand WHITMORE bei chron. Vogel-M. (Proteosoma) noch nach 4—5 Monaten nur Schizonten als persistierende Formen, die somit die Annahme von Parthenogenese unnötig machten.

Ich habe auch während des ganzen Weltkrieges niemals Formen beobachtet, die auf Parthenogenese schließen ließen, Ich sah in vier Milzpunktaten in der Türkei nur Gameten und Schizonten, ebenso SIMONS in 17 Fällen. Wenn überhaupt, kommt Parthenogenese zweifellos nur selten vor. Gegen die Theorie SCHAUDINN's sprach auch die Beobachtung von SCHULAMITE BEN-HAREL (1923) bei der Vogelmalaria.

F. Näheres über die geschlechtliche Entwicklung der Malariaparasiten in den Anophelinen. (Sporogonie, Amphigonie.)

Wenn 20 Gameten auf 100 Leukozyten entfallen (festzustellen im Ausstrichpräparat) und 8000 Leukozyten in 1 ccm Blut bei dem betreffenden Malariker überhaupt nur vorhanden sind, kann man nach der Gleichung

$$20:100 = x:8000 \text{ oder } x = \frac{20 \,.\, 8000}{100} = 1600$$

die Zahl der Gameten in 1 cmm Blut bestimmen.

Nach DARLING müßten mindestens 12 Gameten in 1 cmm Blut im Mückenmagen vorhanden sein, um überhaupt eine Infizierung des betreffenden An. zu ermöglichen! Ein experimenteller Beweis dürfte nicht immer leicht sein.

12—20 h. nach Saugen von M.-Blut kann man im Magen eines An. außer nicht befruchteten Gameten bereits zahlreiche Ookineten in verschiedenen Entwicklungsstadien sehen.

In An., in denen eine weitere Entwicklung der Ookineten nicht stattfindet, wie z. B. im *An. sinensis*, fand KINOSHITA nach 48 h bereits ungleichmäßige Färbung der Ookineten und nach 60 h überhaupt keine Ookineten mehr, da dieselben voraussichtlich verdaut zugrunde gegangen waren.

Entwicklung der Ookineten und Oozysten.

In den Fällen von DARLING kamen von den Gameten 79% überhaupt nicht zur Entwicklung. Eine größere Zahl von Gameten wird auch durch die Leukozyten phagozytiert. Hierbei spielt auch die bei den einzelnen An. sehr verschiedene Empfänglichkeit für die M.-Infektion überhaupt eine wichtige Rolle. Wir kommen darauf noch zurück.

Die Bildung der Ookineten kann in befruchteten und unbefruchteten An.-Weibchen stattfinden.

Den Vorgang der Befruchtung zeigen auf Taf. II, Fig. I, Ib, II, III, IV. Wegen Einzelheiten vgl. vorne den allgem. Teil bzw. SCHAUDINN. (Derselbe sah die ersten Stadien der Befruchtung bereits 10 Minuten bis 1 h nach dem Blutsaugen.)

Geschlechtliche Unterschiede unter den Ookineten, wie sie SCHAUDINN bei den männlichen, weiblichen und indifferenten Ookineten von Halteridium beschrieben, habe ich bis jetzt nicht gesehen. Über die Bildung der Oozysten vgl. ebenfalls IV. B. 2. Am 3. Tage ist bei Perniziosa und T. bei günstiger Temperatur die Oozyste als pigmentierte, homogene, kugelige oder ovoide Zelle erkennbar, bei Perniziosa scheinbar meist ovoid. Das Pigment der Oozyste ist entweder zerstreut oder in Klumpen an irgendeiner Stelle der Zelle konzentriert und anfangs noch mäßig beweglich. Der Durchmesser beträgt dann ca. 5—6 μ. Taf. II, Nr. VII und folgende.

Am 4. Tage ragt die Oozyste bereits, wenn auch nur sehr wenig, über die Magen-

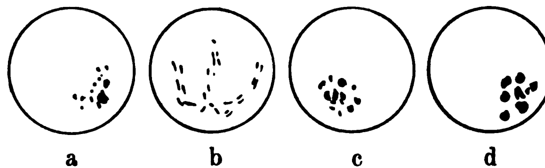
wand hinaus in die Leibeshöhle hervor, erscheint aber noch als homogene Zelle. Pigment wie am 3. Tage.

Am 5. Tage sind die Oozysten weiter erheblich gewachsen und springen als meist noch homogene, scheinbar mit einer lichtbrechenden Membran versehene Zellen, deutlich hervor.

Die Zahl der Oozysten ist, je nach der Infektion der Mücken, sehr verschieden. GRASSI will bis zu 500 in einem Magen gesehen haben. Die stärkste Infektion, die ich selbst gesehen habe, bei natürlicher Infektion, betrug 85.

Bei Vogel-M. schien nach ET. SERGENT (1919) eine starke Infektion durch Zysten (selbst über 100) den Mücken nicht zu schaden. Nach meinen Erfahrungen können aber die Mücken an zu starker Infektion sterben (vgl. auch MARTIRANO 1902, Riforma medica). Jedenfalls stirbt die Mehrzahl der infizierten An. schon im Herbst ab.

Fig. 6.



Oozysten von a = Perniziosa-, b = Tertiana, c = Quartana, d = Proteosoma, schematisch, um die Verteilung des Pigmentes zu zeigen (nach DANIELS).

Nach SCHAUDINN hätten wir in der Oozyste einen einheitlichen, wurstförmigen und aufgeknäulten Körper vor uns, der im Querschnitt das Bild wie Taf. II, Fig. X—XIII ergibt. Durch Kernteilung steigt die Zahl der Kerne in der Oozyste immer mehr, und jeder der kleinen Kerne umgibt sich wieder mit einem Plasmaleibe, worauf die knospenähnlichen Bildungen (Sporoblasten) (meist etwa vom 7. Tage ab), anfangen, in die Länge wachsend, sich zu den in Reihen und Bündeln um die Restkörper herum angeordneten Sporozoiten umzubilden. Kommt es zur Sporoblastenbildung, ballt sich das Pigment, falls es sich überhaupt noch findet, gewöhnlich an der Peripherie zusammen.

Nach GRASSI kann man anfangs neben dem Pigment noch spärliche, stark lichtbrechende, rundliche, etwa 1 μ große Körnchen von ihm unbekannter Bedeutung sehen.

Näheres über die Größenverhältnisse der Malariaookineten und Oozysten und ihre Unterschiede bei Perniziosa und Tertiana.

Nach GRASSI soll schon der Ookinet der T. größer sein als der der Perniziosa, ebenso auch die Oozyste. KINOSHITA fand die Größe ziemlich übereinstimmend, ja, die Oozysten bei Perniziosa sogar größer als bei T.!! Nach DARLING und der Mehrzahl der Autoren sind aber die T.-Oozysten jedenfalls durchschnittlich größer als die der Perniziosa. Dagegen fand KINOSHITA das Pigment des Ookineten der Perniziosa meist grobkörniger, massiger und bedeutend schwärzer als das des T.-Ookineten, welches viel feiner und gelblich braun ist. Dasselbe sahen Verf., SWELLENGREBEL und ROUBAUD auch bei den Oozysten. Nach GRASSI, R. ROSS und KINOSHITA sollen die Oozysten bei Perniziosa auch stärker lichtbrechend sein als bei T., was ich durchaus bestätigen kann.

Die Verschiedenheit der Angaben ist vielleicht zum Teil auf die Verschiedenheit der Technik zurückzuführen, die die Zellen, je nach dem Aufbewahrungsmittel, etwas zum Quellen oder zur Schrumpfung bringt. Z. B. läßt Formalin die Zysten etwas quellen. Vielleicht hat aber auch KINOSHITA mit der Annahme recht, daß die Zystengröße bei den verschiedenen An.-Spezies wechselt.

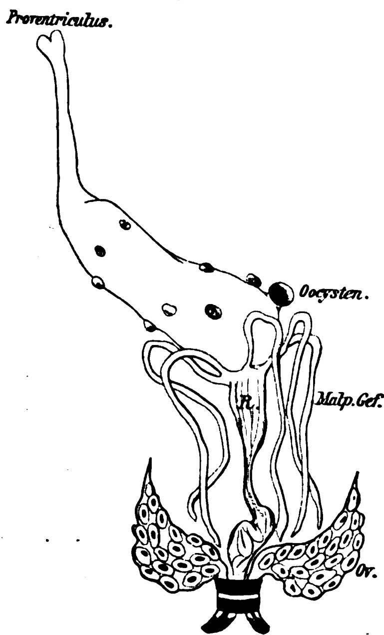
Walch (1922) gibt in Niederl.-Indien folgende Maße für reife Zysten:

Zahl der gemessenen Zysten	*Laverania malariae* 61		*Plasmodium vivax* 55	
	Länge	Breite	Länge	Breite
mittlerer Wert	34 μ	29 μ	32 μ	22 μ
maximaler „	46 „	37 „	51 „	34 „
minimaler „	22 „	20 „	17 „	12 „

Darling nahm die Messung der frischen Präparate in Formalinlösung unter dem Deckgläschen mit dem Okularmikrometer (Zeiß) vor. Auch er beobachtete, daß die Oozysten im allgemeinen ein ovoides Aussehen gewannen, und daß das Pigment im Laufe der Entwicklung mehr und mehr verschwindet. Das Pigment konnte erheblichen Verschiedenheiten in Anordnung und Beschaffenheit unterworfen sein.

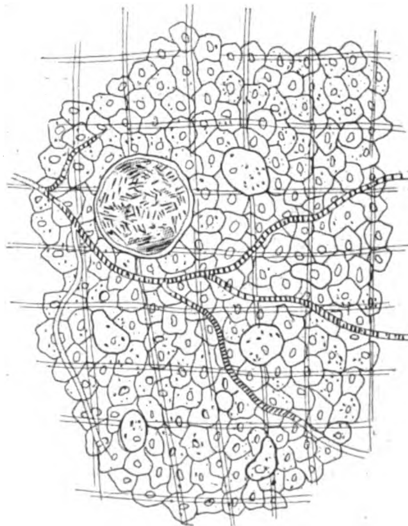
Bemerkenswert ist noch, daß die Oozysten der westafrikanischen Perniziosa ziemlich klein waren. Die jüngsten bis jetzt beobachteten Formen (2½ Tage alt) zeigten einen Durchmesser von 5–6 μ, nach weiteren 3½ Tagen einen Durchmesser von 8—10 μ, nach 4 Tagen durchschnittlich 12–14 μ, nach 5 Tagen 16—20 μ. Die Unterschiede, die bei den jüngsten Oozysten der T., Perniziosa und nach Stephens und Christophers auch bei Q. vorkommen sollen, habe ich nicht feststellen können. Allerdings war das Material bez. T. nur gering. Die größten überhaupt beobachteten reifen Oozysten erreichten in Kamerun 34 μ.

Fig. 7.



Übersichtsbild von Magendarmtraktus und Ovarien eines infizierten Anopheles. (Schwache Vergrößerung, halbschematisch).

Fig. 8.



Übersichtsbild von Magenwand eines infizierten *An. costalis* bei stärkerer Vergrößerung. Sechs Oozysten verschiedener Entwicklung und Größe, alle größer als die Epithelzellen. Links oben Oozyste mit deutlicher Kapsel (etwa 7 Tage alt). Pigment nur in den jüngeren Oozysten deutlich erhalten. Die schraffierten dunklen Linien stellen einzelne Tracheen dar. Zwischen den longitudinalen und transversalen Muskelfasern die Epithelzellen (halbschematisch).

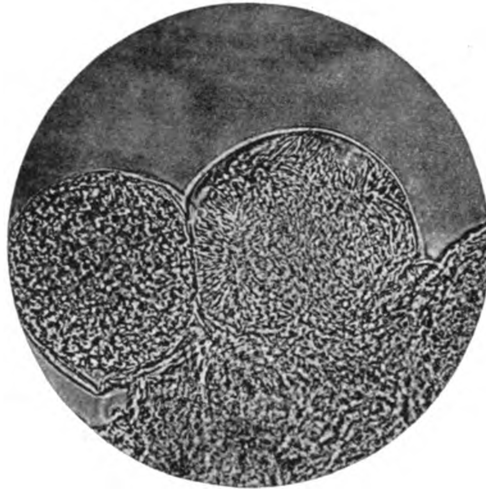
Q.-Oozysten habe ich in Westafrika experimentell überhaupt nicht erzeugen können.

Doppelinfektionen von An. durch T.- und Perniziosa-Oozysten sind möglich. Z. B. konnte Roubaud experimentell erst einen An., gehalten bei 17—20° C mit Perniziosa infizieren und 11 Tage später mit T. 14 Tage nach der zweiten Infektion fanden sich reichlich Sporozoiten der Perniziosa und 1 Oozyste der T.

Die Fig. 7, 8, 9, werden in Verbindung mit Tafel II von der Lage der Oozysten eine Vorstellung geben und die Differentialdiagnose gegenüber den anderen Zellen, die mit Oozysten verwechselt werden könnten, erleichtern. In die Zeichnungen sind Oozysten verschiedenen Alters eingezeichnet. Fig. 7 u. 8 entstammen An., welche mehrere Tage hintereinander an demselben Negerknaben Blut gesogen hatten, bei denen also die Entwicklung der Oozysten zeitlich erheblich voneinander getrennt war.

Der Sitz der Oozysten ist hauptsächlich an den hinteren Zweidritteln des Magens.

Fig. 9.



Oozysten des Perniziosa-Pa. 1000/1. (Nach Kinoshita.)

Sporozoiten.

In einer reifen Oozyste können nach R. Ross (1910) etwa 10000 Sporozoiten entstehen, die nach dem Platzen der Oozyste (voraussichtlich infolge Quellung des Restkörpers), eine Wanderung durch das Lakunom (Leibeshöhle) der Mücke unternehmend, nach Mühlens voraussichtlich sich in allen möglichen Körperteilen verbreiten (vgl. weiter unten) und (vgl. Taf. II, Fig. 16) auch in die Speicheldrüsen wandern. Bei entsprechender Temperatur kann man sie schon 11 Tage nach dem ersten infektiösen Blutmahl nach einigen Autoren überwiegend im mittleren Lappen, meist wohl in allen Lappen der Speicheldrüse sehen, und zwar sowohl im Lumen des Ausführungsganges als auch in den Epithelzellen selber.

Grassi sah Proteosoma-Sporozoiten ziemlich gleichmäßig in allen drei Drüsenläppchen.

Unterschiede zwischen den Sporozoiten aus Oozysten und aus Speicheldrüsen habe ich nicht entdecken können. Nach Schaudinn sollten die Speicheldrüsensporozoiten etwas widerstandsfähiger sein, als diejenigen aus Oozysten. Auch Differenzierungen in männliche, weibliche und indifferente Sporozoiten habe ich bis jetzt nicht entdecken können.

Nach Lühe wäre die Einwanderung der Sporozoiten, gerade in den Mittellappen, aus der chemotaktischen Wirkung des besonders gearteten Sekrets desselben zu erklären.

Gottlob kommt es in der Mehrzahl der Fälle gar nicht zur Infektion der Speicheldrüsen. (Jedenfalls sind Oozysten- viel häufiger als Sporozoiten-Befunde in den Speicheldrüsen.)

Die Sporozoiten oder Sichelkeime, durchschnittlich von der 1½fachen Länge eines r. Bl.-Durchmessers, sind lanzettförmige, hyaline Körperchen, die sich langsam krümmen und strecken können, zuweilen auch Ringform annehmen und an den Stellen, an denen bei Romanowsky-Färbung das Chr. zu sehen ist, etwas stärker lichtbrechend erscheinen. Die Chr.-Substanz kann entweder mehr punktförmig oder strichförmig ausgezogen erscheinen, vgl. Taf. IV, Fig. 45—47.

Während des Stichs eines infizierten An. dringen sie von dem Ausführungsgang der Speicheldrüsen durch den Pharynx und durch den Stechrüssel in ein angestochenes Blutgefäß hinein, wo die Infektion der r. Bl. erfolgt. SCHAUDINN beobachtete das Eindringen der Sporozoiten auf dem geheizten Objekttisch bei einem Fall von T., und zwar im Verlauf von $\frac{3}{4}$—1 Stunde. Die ganze Entwicklung in Figur 2 dauerte 3–5 Stunden.

Schicksal der Sporozoiten und ihre ev. Überwinterung.

In den Speicheldrüsen scheinen die Sporozoiten nur eine beschränkte Zahl von Wochen verweilen zu können. Jedenfalls haben Verf., CARDAMATIS, BENTLEY, MITZMAIN (bei 1582 An.), DOFLEIN, F. W. KING, MÜHLENS (1921) und andere keine Sporozoiten in den Speicheldrüsen überwinternder An. finden können (vgl. auch unter Sporozoiten-Index), SCHOO ebenfalls nicht bei An., die im Oktober infiziert und den Winter über nur mit H_2O erhalten waren, bei Sektion im März und April.

MAYNE (1922) konnte mit *An. punctipennis*, der an einem Halbmondträger gesogen. bei einem Menschen, der 45 Tage später gestochen wurde, Perniziosa sich entwickeln sehen. Am 67. Tage ließ sich keine Infektion mehr erzeugen. Die Infektionsfähigkeit der Sporozoiten dürfte nach MAYNE 55 Tage kaum viel überschreiten.

ROUBAUD, der am 30. August von 5 *An. maculipennis* 4 mit Erfolg experimentell mit Perniziosa infiziert hatte, und den fünften, der ebenfalls Blut gesogen hatte, 4 Monate 5 Tage später tötete, nachdem er ihn mehrmals Tiere hatte stechen lassen, fand nur wenige degenerierte Sporozoiten in einer Speicheldrüse und glaubt nicht an eine Überwinterung derselben. Schade, daß dieser Versuch nur mit einer einzigen Mücke stattfand.

Demgegenüber fand SELLA bei Rom einzelne An. noch bis in den März hinein infiziert, Speicheldrüsen noch bis in den Februar. Vgl. Weiteres über diese Frage im Kap. „Epidemiologie".

Um die Frage der ev. Überwinterung der M.-Sporozoiten unter natürlichen Bedingungen zu klären, hielt MITZMAIN (im Winter (Nov. bis Januar) infizierte Mücken anfänglich bei einer Temperatur von 20—26° C, dann mehrere Tage bei 15—18° C, hierauf im Freien bei veränderlicher Außentemperatur. MITZMAIN fand bei 15 von 4 *An. punctipennis*, die 10—70 Tage früher infiziert waren, Oozysten, aber nur in einem zweifelhaften Falle Sporozoiten. Auch der Inhalt der Oozysten erschien während der Beobachtungszeit abnorm, und es kam nie zur Sporozoitenbildung, selbst wenn man die Mücken für 14 Tage wieder einer Temperatur von 24,6° C aussetzte. MITZMAIN scheint also im Gegensatz zu WERNER, JAMES und anderen eine Überwinterung der Sporozoiten bzw. eine Übertragung der Mückeninfektion vom Herbst auf das Frühjahr auszuschließen (Verf. ebenso). Vgl. Kapitel H. auch WENYON.

Auch die Sporozoiten des dem Malariaparasiten nahe verwandten Proteosoma der Vögel wurden nach RUGE nur bis $1^1/_2$ Monate lebend in den Speicheldrüsen der betreffenden Mücken beobachtet, nach ED. u. ET. SERGENT in einem Falle allerdings noch nach fünfmonatlicher Überwinterung.

Auch EUGLING beobachtete in Albanien erst in der letzten Juniwoche eine starke Zunahme der An. und bereits 12—14 Tage später, also genau entsprechend der Inkubationszeit der M., einen rapiden Anstieg der M.-Erkrankungen, was nur durch Überwintern der Sporozoiten erklärlich sei.

Da aber schon vorher vereinzelte An. beobachtet waren, in denen Sporogonie möglich war, muß man doch die Erklärung EUGLING's mit Skepsis betrachten.

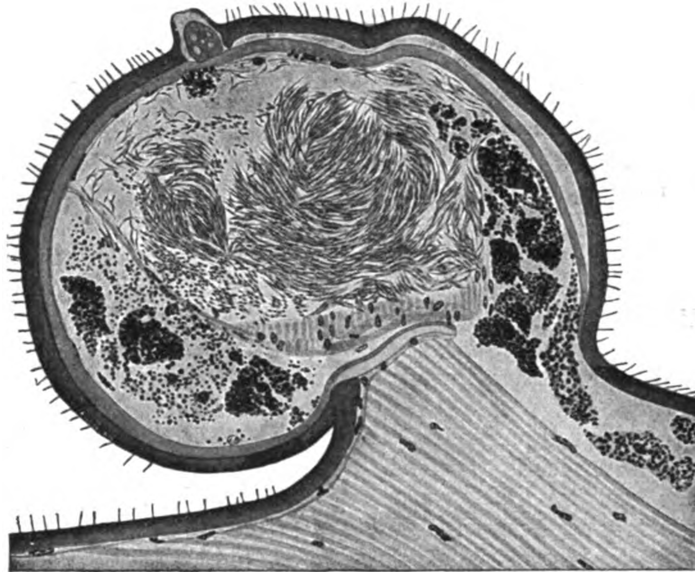
Um der von SCHAUDINN angeschnittenen Frage, ob sich die Sporozoiten auch in die Ovarien der An. begeben könnten, näherzutreten, hat Verf. zahlreiche Eier und Larven von *An. costalis* und *funestus* untersucht. Dieselben stammten aus dem verrufenen sog. Viktoriasumpf bei Viktoria (Kamerun). Sporozoiden wurden nicht gefunden, während in den benachbarten Negerhütten sich erhebliche Infektion der Anophelinen fand, bis zu 10%. Dasselbe negative Resultat hatte ich bei 340 Larven von *An. superpictus* in Aleppo und Damaskus in Syrien.

Da auch SCHAUDINN selbst angibt, daß voraussichtlich nur ein geringer Bruchteil der Sporozoiten in die Ovarien gelangt, dürfte eine Malariainfektion durch die junge Brut infiziert gewesener An. mindestens zu den Ausnahmen gehören, und es werden unsere epidemiologischen Vorstellungen m. E. dadurch nicht wesentlich weiter berührt.

Das Eindringen der Sporozoiten in andere Körperteile
als in die Speicheldrüsen wurde durch die schönen Untersuchungen M. MAYER's u. MÜHLENS' festgestellt.

MARTIN MAYER infizierte *Culex* mit Proteosoma und fand nach einigen Wochen (4—5) die meisten Drüsen stark mit Sichelkeimen infiziert, im Magen noch vereinzelte reifende Zysten; ferner aber auch an zahlreichen, dem Blutstrom zugänglichen Stellen Sporozoiten, vor allem in den ver-

Fig. 10.



Sporozoiten im Skutellum. 750 × (nach MÜHLENS).
Aus: Archiv f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 25, 1921, Nr. 2.

Fig. 11.



Sporozoiten in einem Muskelspaltraum. 1500 × (nach P. MÜHLENS).
Aus: Archiv f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 25, 1921, Nr. 2.

schiedensten Muskeln des Thorax und in den Beinmuskeln, sowohl einzeln auf den Fasern als zwischen diesen, vor allem aber in größeren Mengen in den Spalten der Muskelbündel. Auch in den Muskeln des Kopfes, vor allem dem Pharynxdilatator, interessanterweise (ebenso dicht wie in den Speicheldrüsen) in den Palpen.

Diese Befunde wurden durch MÜHLENS bei künstlich mit T. infizierten *An. maculipennis* bestätigt und in wichtigen Punkten erweitert. Er fand die Sporo-

zoiten stark verbreitet, außer in den Speicheldrüsen z. B. zwischen den Muskelbündeln, ja -fasern, im Lakunom, im Fettkörper, in Fettzellen, in einem Palpus, im Skutellum, in den Beinen usw. Vgl. Fig. 10 u. 11.

Mühlens sagt: „Gerade die Befunde in den Palpen (vielleicht auch in den Beinen und im Scutellum) legen den Gedanken nahe, daß hier vielleicht Überwinterungsstätten der Sporozoiten sein könnten, von denen sie später in die Speicheldrüsen gelangen könnten." M. E. wären die Sporozoiten in den Speicheldrüsen kaum weniger geschützt als in den Palpen usw.

Die Ross'schen Keime (Black spores).

Bemerkenswert sind neben den Sichelkeimen in den Speicheldrüsen die sog. Ross'schen Keime, bräunlichgelbe bis bräunlichschwarze, gekrümmt oder mehr gerade verlaufende Gebilde (vgl. Fig. 12); von der Länge eines Sporozoiten bzw. noch etwas länger, und um das Doppelte breiter als diese.

Fig. 12.



Ross'sche Körper in einer reifen Oozyste von Proteosoma in *Culex pipiens*. (Nach Grassi.)

Ruge hielt sie für Degenerationsformen. Nach Noja sollen sie durch einen Pa. aus dem Genus *Nosema*, welcher in die M.-Pa. der Mücke eindringt, bedingt sein.

Kerr glaubt, daß die als Protozoen bezeichneten Keime zur Ausrottung der M.-Pa. im An. beigetragen haben!??

Nach Brug sind die schwarzen Sporen wahrscheinlich Chitingebilde. Sie würden daher besser als „Chitinkörperchen" bezeichnet. Wenn die Zystenwand risse, entstünde nämlich ein Anreiz zur Chitinisierung des Zysteninhaltes. Diese Erklärung dürfte wohl richtig sein und wurde auch von Walch (1922) angenommen. W. fand zuweilen auch chitinisierte Sporozoiten im Abdomen der An.

Die Entwicklung der braunen Sporen scheint in den einzelnen M.-Jahren einem Wechsel unterworfen zu sein. Bentley fand dieselben 1909 in Bombay niemals, 1910 dagegen unter den ersten 20 untersuchten An. 8mal.

G. Beziehungen der Sporogonie zu meteorologischen und anderen Faktoren (Temperatur, Feuchtigkeit usw.).

Nach Grassi schien die Temperatur, die zur Entwicklung der M.-Pa. in den An. notwendig war, verschieden zu sein, indem der Perniziosa-Pa. die höchste Temperatur erforderte, 18°, der T.-Pa. eine geringere, 17,5°, und der Q.-Pa. nur 16,5° als untere Grenze. Man könnte daraus schließen, daß der Q.-Pa der am weitesten nach den Polarkreisen vordringende Pa. wäre, was durchaus nicht der Fall ist. Er ist, wie wir noch sehen werden, auch in den Tropen durchaus nicht selten.

Immerhin fand ich Q. in dem 950 m hochgelegenen Buea im Kamerun-Gebirge (Westafrika) bei Eingeborenenkindern in 50% der M.-Fälle (mittlere Jahrestemperatur 19—20° C), dagegen in der nahen Küstengegend Dualas bei einem Jahresdurchschnitt von 25° nur in ca. 15%. Bentmann (1923) in dem 900 m hohen Angora (Kleinasien) ebenfalls relativ viel Q. Trotzdem dürfte es doch voreilig sein, diese Unterschiede nur auf die verschiedenen Jahresmittel zurückzuführen, da hier auch noch andere Faktoren mitspielen können. Vgl. Schlußkapitel.

Schnellere Entwicklung des T.- als des Perniziosa-Pa. glaubt ROUBAUD gefunden zu haben. Er sah

Entwicklung der	bei 25°	bei 15—23 C° (im Mittel 17—20°)
Tertiana-Zysten in	11	15 Tagen vollendet
Perniziosa-Zysten in	14	20 Tagen vollendet

In diesem Umstande wäre nach ROUBAUD auch das frühere Eintreten der T.-Epidemie begründet (? ? Verf.).

Nach WENYON (1921, Lit. Kap. VII) entwickelten sich in Mazedonien in *An. superpictus* T.- und Perniziosa-Pa. in ungefähr demselben Verhältnis, in *An. maculipennis* T.-Pa. aber schneller als in *An. superpictus*.

SCHOO sah, daß, wenn die Temperatur beständig 25° C betrug, sich T.-Oozysten innerhalb von 12 Tagen bildeten, und daß die Sporozoiten bereits am 14. Tage in den Speicheldrüsen auftraten. Hatte 2 Tage nach der Blutaufnahme die für die Entwicklung der Pa. günstige Temperatur geherrscht, so fand nach GRASSI und VAN DER SCHEER die Entwicklung statt, auch wenn später kürzere Zeit ein Temperaturabfall auf 15—10°, ja sogar 8°, erfolgte. Hielt man die Temperatur immer auf 18°, so kam es noch zur Entwicklung der Sporozoiten, wenn auch etwas verspätet. Dagegen fand keine Entwicklung der Oozysten statt, wenn die An. bei 15° gehalten wurden; es liegt daher das Temperaturminimum zwischen 15—18°.

Aus den Versuchen JANCSÓ's (1921) und anderer (siehe unten) ergab sich folgendes:

1. In m.-infizierten An., die dauernd unter 16°C gehalten werden, entwickeln sich keine M.-Oozysten.

2. T.- und Perniziosa-Pa. entwickeln sich im An. am besten und schnellsten bei einer dauernden Temperatur von 24—30°.

Eine höhere Temperatur als 30° begünstigte nicht wesentlich die Entwicklung von T.- und Perniziosa, beeinträchtigte aber die Lebensfähigkeit der An.

3. Eine Abkühlung unter 16°, gleich nach dem infektiösen Mahl, schadet nichts, darf aber nur kurze Zeit dauern. Hat die Entwicklung der Zysten einmal eingesetzt, so schaden auch vorübergehende Temperaturerniedrigungen nicht mehr, selbst bis auf 11 bzw. 9°, indes scheint gerade der Q.-Pa. Temperaturerniedrigungen unter 16,5° nicht zu vertragen.

Nach JANCSÓ und SCHOO kann die Temperatur in dem Moment, wo der An. gametenhaltiges Blut saugt, sogar mehrere Stunden bedeutend weniger als 16° C betragen. Trotzdem kann es zur Oozystenbildung kommen, wenn nur die An. dann innerhalb 24 h in eine Temperatur, die 16° C übersteigt, kommen. Mit anderen Worten, es ist also in erster Linie die Temperatur während der Zeit, in der sich die Ookineten in die Magenwandung einbohren, von Wichtigkeit für das Zustandekommen von Oozysten. Das ist für die M.-Epidemiologie von großer Wichtigkeit.

In Klausenburg (Koloszvár) in Siebenbürgen beobachtete JANCSÓ im Herbst und Frühling M.-Epidemien, als es in den Nächten sehr kühl, in den Mittagsstunden aber heiß genug war, um die Verdauung des M.-Blutes zu ermöglichen.

Nach KINOSHITA hindert überhaupt die Temperaturerniedrigung an sich weniger die Befruchtung, als die Bewegungsfähigkeit des Ookineten und damit das Durchbohren der Magenwand. Wenn man aber An. 2 Tage nach dem Blutsaugen bei 30° und dann im Kühlschrank 5 Tage bei 8° hielt, wurde keiner derselben infiziert.

4. Ständiger Ch.-Gehalt im Blute des Blutspenders beeinflußte die Sporogonie in der Mücke nicht und erzeugte auch keine Ch.-Festigkeit der neu auf Menschen übertragenen M.-Pa. — SCHOO konnte aber mit chininisierten T.-Kranken keine Sporogonie erzeugen.

5. Auch die Zahl der Oozysten ist von der Temperatur abhängig. KINOSHITA fand in infizierten *An. listoni* bei einer Durchschnittstemperatur von Maximum 19%, Minimum 18° in 40% eine Infektion durch 2—5 Zysten, dagegen bei einer Durchschnittstemperatur von Maximum 28,8°, Minimum 20,6° in 60% eine Infektion durch 20—30 Zysten.

Bei einem anderen Experiment fand er bei einer Temperatur von Maximum 18°, Minimum 10° gar keine Infektion, bei einer Temperatur von Maximum 22,5, Minimum 17,4 in 60% Infektion unter den Mücken und 10—40 Zysten.

6. Ist die Entwicklung der Oozysten erst ganz oder fast ganz vollendet, schaden selbst länger dauernde Temperaturerniedrigungen nicht mehr.

Setzte z. B. KING An., die mit T. infiziert wurden, nach 7—14 Tagen einer Kälte von 0° C für 2 Tage aus, von 0,5° C für 4 Tage oder 8° C für 17 Tage, konnte er keine Schädigung der Pa. finden, auch nicht bei An., die 12 Tage vorher mit Perniziosa infiziert wurden und bei 2° C für 24 h gehalten wurden.

Überhaupt dürften Infektionsversuche, die sich den natürlichen Temperaturverhältnissen der Außenwelt anpassen, für die Epidemiologie wertvoller sein als solche im Brutkasten mit ständig gleicher Temperatur.

WENYON konnte in Mazedonien die Entwicklung der Oozysten vollkommen aufhalten, wenn er die Moskitos in kühlere Temperatur brachte, die derjenigen entsprach, bei der die An. in den Kuhställen überwinterten. Nach 3 Wochen einer solchen künstlichen Überwinterung konnten die Oozysten aber, wenn wieder in höhere Temperatur gebracht, ihre Entwicklung fortsetzen. WENYON schließt daraus, daß die M.-Pa. während der Winterzeit in den Mücken fortleben könnten (?). Auch bei einer Temperatur im Eisschrank, wenn die Dauer nicht 12 h überstieg, trat eine Degeneration der Oozysten nicht ein.

Im einzelnen war noch Folgendes zu erwähnen:

a) T.-Pa.: Bei 24—22% C am 15. Tage bereits fertige, bzw. geplatzte Oozysten, bei 20 % C erst nach 27—31 Tagen Infektion der Speicheldrüsen, mit gelungener Infektion beim Menschen, bei 16—17% C 30 Tage gehalten und dann bei 22% gehaltene An. zeigten erst am 45. Tage große Oozysten.

b) Die Perniziosa-Pa. brauchen zu ihrer weiteren Entwicklung eine Temperatur von mindestens 18° C. MARTIRANO fand bei nur 17°, mehrere h nach dem Blutsaugen, im Magen des betreffenden An. keine Bildung von Mikrogameten, bei einer Temperatur von 18° dagegen eine solche nach 25—30 Minuten, bei einer Temperatur von 18—20° bereits nach 20—30 Minuten. Man fand auch, daß sich bei niedriger Temperatur die M.-Zysten kleiner und spärlicher entwickelten, als bei etwas höherer Temperatur. Bei 30° C war Entwicklung der Oozysten am 8. und 9. Tage vollendet, bei 20° am 20. Tage; zwischen 18 und 16° C entwickeln sich nur wenige normale Oozysten.

Nach mazedonischen Berichten und nach MAC DONALD erfordern die Perniziosa-Pa. eine höhere und länger ausgedehnte Temperatursteigerung als die T.-Pa.

c) Mit Q.-Pa konnten die An. nur zwischen 20—24° C infiziert werden, nach KINOSHITA *An. sinensis* auch bei 19° C.

Auch JANCSÓ konnte bei 19—24° C *An. maculipennis* mit Q., wenn auch sehr selten, infizieren. Es entstanden aber nur relativ wenig Oozysten.

Im ganzen scheinen, wenigstens im Experiment und bei T.- und Perniziosa-Pa, die Temperaturoptima ziemlich die gleichen zu sein, so daß die ungleiche Verteilung der T. und Perniziosa andere Gründe haben dürfte.

JANCSÓ fand z. B. seinerzeit in dem sehr heißen Budapest nur T.-Fälle, in dem erheblich kühleren, schon subalpin gelegenen Klausenburg (Koloszvár) neben T. auch Perniziosa, während man nach den Laboratoriumsversuchen das Umgekehrte erwarten durfte.

Die eine Tatsache geht jedenfalls aus all den Untersuchungen mit unzweifelhafter Sicherheit immer wieder hervor, daß unter durch-

schnittlich 15—16° C keine Entwicklung der Oozysten mehr stattfindet. Diese Temperatur stimmt also genau mit der von HIRSCH als für die Entwicklung der M. nötig erachteten überein.

Nach den bisherigen Laboratoriumsuntersuchungen schien die Entwicklung der M.-Pa. in der Mücke allein von einer höheren Temperatur abhängig zu sein. Nach BENTLEY trifft dieses aber, jedenfalls für *An. stephensi* in Bombay, nicht zu. Dort finden sich gerade zur Zeit der höchsten Temperatur, April, Mai und Juni, die An. nicht infiziert. Auch ist der Temperaturunterschied zwischen den wärmsten und kältesten Monaten in Bombay nur 11,5 Fahrenheit. In Bombay ist aber der Zygoten- und Sporozoitenindex der An. am höchsten, wenn die relative Feuchtigkeit der Luft hoch und wenn auch die Temperatur eine besonders gleichmäßige ist.

Auch die Nahrung der An. scheint von Einfluß zu sein; ebenso die Art und Zahl der letzteren, ferner die Stechlust, vielleicht auch der ganze „genius loci", sicher auch die Zahl der Stiche, sowie die Art der Pa., Gametenzahl, Haltung und Pflege der An. usw. Vgl. hierzu die Arbeiten von SCHÜFFNER, SWELLENGREBEL und SWELLENGBEBEL DE GRAF.; wieweit dies auch der Sonnenschein und sonstige Faktoren sind, wissen wir noch nicht. Wir kommen darauf noch bei der Epidemiologie zurück.

In einigen Fällen JANCSÓ's konnte keine Infektion der An. erzeugt werden, auch wenn reichlich männliche und weibliche Gameten im Blutspender vorhanden waren und die An. beim Temperaturoptimum gehalten wurden. Sie konnten aber 2—3 Tage später bei demselben Patienten und unter denselben Bedingungen infiziert werden.

In etwa 50% der Fälle konnte JANCSÓ mit infizierten An. überhaupt keine Infektion beim Menschen erzeugen.

Es steht jedenfalls fest, daß die An.-Infektion in den einzelnen Jahreszeiten wechselt, und daß man diesen Wechsel für jeden in Betracht kommenden Fall durch einen Temperaturwechsel allein nicht immer erklären kann. Einer der wichtigsten mitbestimmenden Faktoren für die Infektion der An. scheint aber in den meisten Fällen eine gewisse Höhe und Gleichmäßigkeit der Außentemperatur bzw. die Art des Blutspenders, wahrscheinlich auch eine gewisse Menge relativer Feuchtigkeit zu sein.

Wichtig ist, daß die Temperaturverhältnisse während der Sporogonie nach den bisherigen Resultaten ohne Bedeutung sind für die Virulenz der M.-Pa. im Menschen, wohl aber die Menge der Sporozoiten für die Schwere der Infektion (vgl. CHRISTOPHERS 1911). Nach den Erfahrungen von SWELLENGREBEL, SCHÜFFNER u. SWELLENGREBEL DE GRAAFF (1919), sowie nach MITZMAIN (1916) kann die Übertragung der Sporozoiten auf den Menschen bereits durch einen ganz kurzen Stich, also noch ehe es zum eigentlichen Blutsaugen gekommen ist, erfolgen. Es ist das sehr wichtig und erklärt leichter, warum infizierte Mücken mehrfach hintereinander infizieren können (vgl. auch GRASSI (1900)).

H. Verbreitung der einzelnen Malariaparasitenarten.

Im allgemeinen kann man sagen, daß in der gemäßigten Zone die gewöhnliche T. überwiegt, in der heißen Zone die Perniziosa, während Q. zwar überall vorkommt, aber am seltensten herdweise auftritt. In einigen Gegenden kommt Q. auch als einzige M.-Form vor. Besonders stark tritt sie in Antigua und im Norden Bengalens, ferner in Assam auf.

Die bisherigen Zahlenangaben über die Verbreitung der einzelnen M.-Arten in den M.-Gegenden haben, wenn die Untersuchungen nicht auf der Höhe der Regen- und Trockenzeit und vor allen Dingen in der Übergangszeit wiederholt worden sind, nur relativen Wert, da, je nach den Jahreszeiten, das Verhältnis der einzelnen M.-Arten

in den einzelnen Jahren untereinander außerordentlichen Schwankungen unterworfen sein kann, wie wir noch beim Abschnitt Epidemiologie sehen werden. Es kommt noch hinzu, daß selbst in benachbarten Gegenden die Verteilungsverhältnisse der einzelnen M.-Arten erheblichen Schwankungen unterworfen sind.

Hiernach zeigten sich besonders deutliche Unterschiede in der jahreszeitlichen Verteilung der T.-Pa.

Die folgenden Angaben sollen, um den Leser nicht durch Zahlenmassen zu erdrücken, zunächst nur eine ungefähre Übersicht geben.

Nähere Zahlenangaben finden sich an den verschiedensten Stellen im Text.

Kurze schematische Übersicht über die Verbreitung der verschiedenen Malariaparasitenarten in einigen Malarialändern bzw. -Orten.

	Tertiana	Quartana	Perniziosa	Bemerkungen
Europa:				
Deutschland	+	sehr selten	sehr selten	MÜHLENS, NOCHT, ZIEMANN usw.
Holland	+	selten	—	(SCHOO)
Pola. Istrien	+ + +	+	+ +	jetzt zurückgegangen
Jugoslawien	+	selten	+ + +	Nach DZUNKOWSKI. (Juli, Aug., Sept., Okt.)
Bosnien	+ +	+ +	+ +	(HORZICKA)
Ebene des Maros	+ + +	selten	selten	
Bulgarien	+ + +	+	+ +	MOLLOW.
Mazedonien . . .	+ + +	—	+	Nach E. MARTINI.
Rumänien . . .	+ + +	selten	+	90 : 2 : 8 (nach REGENDANZ.)
Griechenland . .	+ +	+	+ + +	CARDAMATIS, SAVAS.
Norditalien . . .	+ + +	+	+ bzw. + +	Atti della Società.
Süditalien . . .	+ +	+	+ + +	
Asien:				
Taurus- u. Amanus-Gebirge (Klein-Asien)	+ +	selten	+ + +	Nach ZIEMANN, V. SCHILLING, E. BENTMANN (1923).
Libanon-Gebirge	+ + +	sehr selten	+ + +	ZIEMANN.
Palästina	+	selten	+ + +	FERGUSON (1920), CROPPER, MÜHLENS, ZIEMANN.
Nördlich. Aserbeidschan	+	+ + + (bis 90%)	+	(Nach SDODROWSKI und LINDTROP.
Südliches Mughan in Aserbeidschan	+	+	+ + +	
Indien	+ + z. T. + + +	+	+ + +	ROGERS.
Nordbengalen . .	+	+ + +	+ +	(HOPE in Pabna)
Ceylon	selten	—	+ + +	(FERNANDO.)
Andamanen . . .	+ + +	+ + +	—	(CHRISTOPHERS.)
Brit. Malaya . .	+ +	+	+ + +	
Java (KIEWIT DE JONGE, KUNST v. D. BORNE) .	+ + bzw. + + +	+	+ + bzw. + + +	(Vgl. betr. Niederl.-Indien auch die Arbeiten von SCHÜFFNER, SWELLENGREBEL u. SWELLEGREBEL DE GRAAFF.)
Insel Banda . . .	+ +	sehr wenig	—	
Formosa	+	—	+ + +	TSUZUKI
Japan	+	—	—	TSUZUKI
Philippinen . . .	+	selten	+ + +	CRAIG

	Tertiana	Quartana	Perniziosa	Bemerkungen
Afrika:				
Westmarokko . .	+ +	selten (0,6 %)	+ +	RIEUX, HORNUS u. DELANOE.
Senegal	selten	+	+ + +	MARCHOUX und A. LEGER, BOUFFARD.
Sudan		+ + + (60% d. Infektion)	? bez. T. u. Pern. keine Angaben)	BALFOUR.
Kapverdische Inseln	+ + +	—	—	ZIEMANN (in Porto Grande)
Togo	selten	+	+ + +	KRÜGER, ZIEMANN.
Kamerunküste . .	selten	+	+ + +	ZIEMANN.
Garua	—	+	+ + +	VORWERK.
Westküste von Senegal bis Mossamedes	stellenweise selten bzw. +	+	+ + +	MARCHOUX, ZIEMANN, DUTTON, WELLMAN.
Natal	+ + +	—	+ + +	(Medical Reports)
D. S.-W.-Afrika .	+ bzw. + +	—	+ + +	KUHN, DANSAUER usw.
Ostafrika	+	selten	+ + +	KUDICKE, MEIXNER.
Uganda	selten bzw. +	—	+ + +	CASTELLANI, LOW.
Bahr el Ghazal .	+	—	+ + +	BALFOUR.
Amerika:				
Nordamerika, Osten	+ + bis + + +	— bzw. selten	+ + bis + + +	SHATTUCK (1922) in Massachussetts
Süd-Karolina-Georgia, Florida .	+ + +	selten (3 %)		(Vgl. aueh EZDORF in Alabama
Panama	+ +	sehr selten	+ + +	Nach BREM.
Granada	+ +	—	—	Jahresbericht 1909.
Franz.-Guyana .	+ + +	selten (3 %)	+	
Santa Lucia . .	selten	sehr selten	+ +	
Insel Antigua . .	—	auffallend häufig	—	
San Domingo . .	+	+ + +	+	Nach JACKSON 1921.
Venezuela ia (La Guayra) . . .	+	+	+ + +	} ZIEMANN.
in (Carupano) . .	—	+ + +	—	
Ecuador	+	+	+	Nach ESPINOSA-TAMAYO Q. häufiger in der Regenzeit.
Grenze von Bolivien und Brasilien	+ + +	—	+ +	
	+ + +	—	+ +	
Brasilien (Manaos)	+ + +	—	+ + +	THOMAS.
Nördl. Argentinien	+ + +	+ etwa $^1/_6$ der Fälle	+ etwa $^1/_6$ der Fälle	MÜHLENS.
Australien:				
French-Inseln, Bismarckarchipel .	—	+	—	R. KOCH.
Insel Maty . . .	—	—	+	DEMPWOLF.
Neuguinea, sehr verschieden . .	+ + bzw. + + +	+ bzw. + +	+ + +	} Medizin. Berichte d. Deutsch. Schutzgebiete 1910/11.
Friedrich Wilhelmshafen	seltener	—	+ + +	
Australien (Ostküste)	+	—	selten	

J. Mischinfektionen der einzelnen Malariaparasitenarten.

Mischinfektionen sind nicht selten und auch im Weltkriege oft beobachtet. Z. B. fand Row unter 3343 Fällen in Mazedonien 46mal eine solche von T. und Perniziosa (nur 4mal Q.), indes gewinnt, wie schon MARCHIAFAVA und BIGNAMI betonten,

eine Art Pa. zeitweise fast immer die Oberhand und bestimmt den Fiebertypus. Kiewiet de Jonge (1909) fand bei 1043 Fällen M.-Mischinfektionen in 5,2% und zwar Perniziosa und T. 48mal, Perniziosa und Q. 3mal, T. und Q. 2mal, T., Perniziosa und Q. 1mal.

Chatterjee beobachtete sogar einen Fall von mikroskopisch festgestellter T. + Perniziosa + Q. + Filariasis.

Vgl. auch Marchoux (1918) und Heinrich (1917), der in Serbien unter 1029 Fällen 150mal Mischinfektion sah (meist Perniziosa und T.), ohne je Übergangsformen zu finden, ferner Swellengrebel & de Graaff (im malayischen Archipel bei 605 Kindern in 15% Mischinfektion). Nach Noher (1920), der in Mazedonien sogar in 18% Mischinfektion beobachtete, wechseln die Typen anscheinend systemlos. Auch zeigten die Mischformen einen besonders hartnäckigen Verlauf, was nicht immer der Fall zu sein braucht (Verf.).

K. Einheit oder Vielheit der Malariaparasitenarten.

Laveran, der zur Zeit seiner Entdeckung der M.-Pa. in Algier dort alle Pa. in buntem Durcheinander vorfand, hatte von vornherein die Vorstellung, daß diese nur verschiedene und nach den äußeren Entwicklungsbedingungen wechselnde Ausdrucksformen eines und desselben Pa. wären.

Thiroux ist ebenfalls, wie Laveran, Unitarier. Er fand im Senegalgebiet während der heißen Zeit Perniziosa-Pa. in 9,5% der Fälle, gewöhnliche T. und Q. in 1,5%; während in der kalten Zeit, im November und Dezember, die entsprechenden Zahlen 73,5 und 26,4% waren.

Im Senegalgebiet fanden sich ferner die während der Regenzeit seltenen Q.-Pa. mit dem Auftreten der Trockenzeit immer häufiger, und gleichzeitig gehen die Gameten der Perniziosa-Pa. immer mehr zurück, so daß man am Ende der Trockenzeit fast nur noch Q.-, einzelne T.- und gar keine Perniziosa-Pa. mehr findet. Mit dem Auftreten der Regenzeit nehmen diese wieder zu, und es finden sich immer mehr Perniziosa-Pa. Alles dieses spricht nach Thiroux für einen Übergang der einzelnen Pa.-Formen. Man kann aber mit demselben Recht annehmen, daß die einzelnen Pa.-Formen eine Vorliebe für die einzelnen Jahreszeiten zeigen. Vgl. Epidemiologie.

Billet faßt T.- und Perniziosa-Pa. als zusammengehörig auf, trennt aber von ihnen, im Gegensatz zu Laveran, den Q.-Pa.

Armand-Delille ist ebenfalls Unitarier, weil zuerst im Beginn des Epidemiejahres *Plasmodium vivax* auftritt und dann später der Perniziosa-Pa.

Auch Seyfarth (1919) hält unter gewissen Bedingungen Übergänge der einzelnen Pa.-Arten für möglich. Er führt das auf klimatische Einflüsse zurück und betont, daß z. B. im strengen Winter 1917/18 auffallend viel Q.-Fälle beobachtet wurden (was gar nichts beweist, da Q. auch in den Tropen häufig vorkommt). Auf ähnlichem Standpunkt stand eine Zeitlang sogar Grassi, ferner Forschbach und Pyszkowski.

Auch A. Plehn betrachtet die als verschiedene Arten angesprochenen Pa.-Formen als mehr oder weniger konstante Typen ein und derselben Spezies, deren Entwicklungsgang hauptsächlich von klinischen Faktoren, in zweiter Linie von Rasse- und persönlichen Eigenschaften des Wirts abhängt, welcher sie beherbergt. Er stützt sich dabei auf einen Fall aus Togo, der in Deutschland beim ersten Rückfall Perniziosaringe, in einem späteren T.-Pa. aufwies. Verf. hat aber selber in Togo seinerzeit durchaus nicht selten T. nachgewiesen, so daß Mischinfektion durchaus möglich war, indem zeitweilig immer nur eine Pa.-Art in Erscheinung trat.

A. Plehn schließt ferner daraus, daß er bei einem Kranken, der außer in Deutschland nur in Flandern gewesen war und bei dem früher nur T. gefunden war, wegen der später gefundenen Tropikaform eine Umbildung der Pa. bewiesen wäre.

Nachdem Simons und andere auch in Deutschland autochthone Perniziosa beobachtet, ist auch dieser Einwand hinfällig. Die von A. Plehn behauptete Besonderheit macedonischer M.-Pa. konnten weder Wenyon noch Ziemann bestätigen.

Spezielle Gründe für und wieder.

1. Von den Unitariern wurde behauptet, daß die Überimpfung des M.-Blutes nicht immer denselben Fiebertypus wieder erzeugt hätte, was hätte der Fall sein müssen, wenn es keine polymorphen M.-Pa. gäbe. Ganz gewiß sind früher nicht immer einwandfreie Impfungen vorgenommen worden, indem man das Blut von Leuten verwandte, welche früher schon einmal an einer anderen M.-Infektion gelitten hatten, deren Keime nunmehr aufs neue in Erscheinung traten.

Bei den Impfungen ANTOLISEI's, ELTING's, ZIEMANN's und anderer wurden aber im Blute des Impfings stets die Pa. des Blutspenders wiedergefunden. Vgl. auch die wichtigen Impfungen von MÜHLENS, FORSCHBACH u. KIRSCHBAUM (1921), die generationsweise immer wieder denselben Pa.-Typ erzeugten. Ferner konnte ELTING eine Person mit Perniziosa durch Impfung infizieren, während vorher Impfungen mit T.-Blut resultatlos geblieben waren. Vgl. Lit. Kap. XVII, D.

ZIEMANN, JANCSÓ, MÜHLENS und andere fanden auch im Blute der durch An. Infizierten stets die Pa. des ursprünglichen Blutspenders wieder.

2. Ferner wurde eingeworfen, daß man alle Fieberarten an demselben Orte finden, und daß man also nicht sagen könnte, eine bestimmte Fieberart käme nur einzig und allein in einem bestimmten Orte vor. Wie wir bereits sahen, gibt es aber tatsächlich Orte, wo nur T.-, bzw. Q. oder Perniziosa vorkommt. Vgl. einzelne Südsee-Inseln in Kap. J.

3. Ein fernerer Einwurf war, daß die Behandlung und der pathologisch-anatomische Befund bei allen Fiebern dieselben wären, wodurch die Einheitlichkeit des M.-Pa. bewiesen würde. Beide Behauptungen haben sich mittlerweise als unrichtig erwiesen.

4. WERNER hat mit Recht darauf aufmerksam gemacht, daß auch Salvarsan auf die Perniziosa-Pa. nicht entfernt so schnell wirkt, wie auf die der T.

5. Ferner zeigten BASS, ZIEMANN und andere, daß die biologischen Eigentümlichkeiten des T.- und Perniziosa-Pa. auch in der Kultur in vitro, also unter Verhältnissen, die sehr wohl eine Anpassung an ein fremdes Medium als möglich erscheinen lassen, sich durchaus behaupten, so z. B. die SCHÜFFNER'sche Tüpfelung beim T.-, die MAURER'sche Fleckung beim Perniziosa-Pa.

Die Annahme mehrerer Varietäten bzw. Arten unter den Perniziosa-Pa., vielleicht auch unter den anderen, wird durch diese Darlegungen nicht berührt.

Die Einwürfe der Unitarier waren vor allen Dingen dadurch bedingt, daß man früher nicht in der Lage war, Schizonten und Gameten gründlich voneinander zu unterscheiden, daß die Gameten bei längerem Bestande der Infektion immer zahlreicher auftreten können, und daß allerdings die Gameten der verschiedenen Pa.-Spezies viel Gemeinsames bieten können. Im übrigen muß man selbstverständlich die Pa. nicht nur im Jugendstadium, sondern während ihrer ganzen Entwicklung verfolgen.

6. Während des Weltkrieges wurde immer wieder, z. B. von BOEHME und anderen der Einwand vorgebracht, daß man im Frühjahr nur oder fast nur T. bei Leuten beobachten konnte, die im Herbst vorher Perniziosa durchgemacht. Erstens stimmt das nicht ganz, indem auch im Frühjahr sehr wohl Perniziosa als Rezidiv auftreten konnte, z. B. bei Verf. (von August 1917 bis Januar 1919 in Syrien, Palästina und Kleinasien gewesen), im Frühjahr 1919, 1920, 1922 und 1924. Sodann konnten WÖRNER, MÜHLENS, ZIEMANN, REGENDANZ und ELSNER feststellen, daß nur solche Leute im Frühjahr an T. erkrankten, die in der T.-Zeit des Vorjahres in einer M.-Gegend gewesen waren, während Patienten, die erst später kamen und noch mit Perniziosa infiziert waren, im nächsten Frühjahr nie an T. erkrankten.

In diesem Zusammenhange verweise ich noch auf die interessanten Arbeiten E. MARTINI's, der die Frage der Multiplizität auch vom Standpunkte der Wahrscheinlichkeitsrechnung aus im bejahenden Sinne prüfte. Er bemerkte auch, daß in Portobello in der Panamakanalzone die amerikanische Niederlassung m.-frei war, abgesehen von gewöhnlichen T.-Fällen, während Perniziosa an der gegenüberliegenden Seite des Kanals vorkam.

Es gibt also mehrere Pa.-Arten, vielleicht außerdem noch Varietäten. Vgl. auch GROS 1918.

REITLER hält auch Mutation bei Pa.-Stämmen, die noch nicht genügend stabilisiert sind, für möglich. Die durch WÖRNER, Verf., NOCHT, M. MAYER, MÜHLENS, E. MARTINI und viele andere

gefundenen Tatsachen lassen die Mutation als durchaus unwahrscheinlich erscheinen. Vgl. auch Simons & Pezzi.

L. Künstliche Weiterentwicklung der Malariaparasiten außerhalb von Mensch und Mücke.

(Vgl. Literatur am Schluß des Kapitels hinter der übrigen Literatur von Kap. IV.)

Die früheren Versuche der M.-Forscher, die M.-Pa. im Blut künstlich weiter zu kultivieren, sind stets negativ verlaufen. Auch die angeblichen Befunde F. Plehn's über Weiterentwicklung der in Paraffin. liquid. eingeschlossenen Pa. im geheizten Mikroskop haben keine Bestätigung gefunden. Vgl. Literatur darüber bei Thayer (Monographien).

Verf. selber hatte M.-Pa. früher (1898 „Über Malaria- und andere Blutparasiten", Jena) in Blutegeln, die M.-Patienten angesetzt wurden, zu konservieren versucht, den Kern färberisch auch tagelang weiter nachweisen, eine Vermehrung aber nicht erzielen können.

Aus den betr. Versuchen ging hervor:

1. daß die Pa. sich größtenteils bis 24 h im Blutegel konservieren lassen, ohne sich scheinbar morphologisch zu verändern;

2. daß eine Weiterentwicklung innerhalb des Blutegels nicht stattfindet, im Gegenteil von einem bestimmten Zeitpunkt an ein degenerativer Prozeß;

3. daß das Chr. länger färbbar bleibt als das Protoplasma des Pa.;

4. daß die jungen Pa. des Perniziosatyps nach dreimal 24 Stunden anfangen, ein extraglobuläres Dasein zu führen.

Schon vorher wurden die ringförmigen Pa., wie übrigens auch in der Leiche, scheibenförmig.

Da machten Bass und Johns (Oktober 1912), die Angabe, daß sie 29mal den Perniziosa-, 6mal den T.-, 1mal den Q.-Pa. kultiviert hätten, den Perniziosa-Pa. sogar in vier Generationen.

1. Bass'sche Methode der Malariaparasitenkultur.

Dieselbe besteht darin, daß man einem Malariker mit einer langen, sterilen Nadel 10 ccm Blut aus der Ellbogenvene entnimmt, es mit 0,1 ccm einer 50%igen Dextroselösung vermischt, defibriniert und aufrecht in den Brutschrank bei 40° stellt. Das Serum trennt sich dann von dem Blutkörperchensediment, worauf sich die Pa. in einer dünnen Schicht direkt unter der Oberfläche der Blutkörperchensedimentschicht bis zur Sporulation weiter entwickeln. Die betreffende Serumschicht muß mindestens 2,5 cm Höhe betragen. Die freigewordenen jungen Merozoiten werden, wenn sie beim Austritt aus dem Mutter-Pa. nicht gleich ein r. Bl. in der Nähe finden, von dem Serum aufgelöst bzw. von den w. Bl. phagozytiert. Es ist daher notwendig, wenn man Subkulturen erreichen will, das M.-Blut in Zentrifugengläsern vorsichtig so lange zu zentrifugieren, bis die w. Bl. aus der Tiefe in die Höhe getrieben sind. Wenn man dann aus der Mitte bzw. Tiefe des Zentrifugenröhrchens das M.-Blut mit der Pipette entnimmt und auf den Boden eines Röhrchens mit Dextrose Menschenblutserum überträgt, ist die Weiterentwicklung bei 40° C gesichert. Bei Anlegung von Subkulturen vermischte Bass M.-Dextroseblut mit Nicht-M.-Dextroseblut und überträgt diese Mischung auf eine Unterlage von zentrifugierten r. Bl., die vorher auf den Boden eines Serumröhrchens übertragen waren.

Bass sprach die Zuversicht aus, daß es durch alle 2 Tage erfolgende Beimpfung immer neuer Kulturröhrchen gelingen müßte, die M.-Pa. ad infinitum weiter zu züchten. Zusatz von Kalziumsalzen sollte hämolytisch in der Kultur wirken. Die aufsehenerregenden Mitteilungen von Bass veranlaßten Ziemann, Thomson, Mc Lellan, sodann Lavinder, Joukoff, Werner, da Rocha Lima und andere zu Nachprüfungen (vgl. die Literatur), wobei Joukoff sogar die Sporogonie der Pa. in vitro gefunden haben will!!

2. Technik des Verfassers.

Nach Desinfektion Einstich einer prall vortretenden Ellbogenvene bei einem Malariker mittels einer längeren, sterilisierten, nicht zu engen Kanüle. Hierauf läßt man das Blut in einen graduierten, schräg gehaltenen, mit Watte verstopften Zylinder mit möglichst enger Öffnung herunterlaufen, defibriniert mit sterilem, abgekühltem Glasstabe und entfernt das Fibrin.

Die Blutmenge kann man von Fall zu Fall bemessen (Ängstlichkeit, Kräftezustand des Patienten usw.). Hierauf setzt man mit einer sterilen, langen, graduierten 1 ccm-Pipette, deren 0,1 Teilstriche mindestens 1 cm voneinander entfernt sind, auf je 10 ccm Blut 0,2 ccm einer möglichst frisch bereiteten, sterilisierten 50%igen Dextroselösung zu, mischt und überträgt die Blutdextrosemischung auf Reagenzgläser in je ca. 5 cm hoher Schicht. Man kann dann die weitere Entwicklung der Pa. bis zur Sporulation usw. verfolgen. (Vgl. Bass'sche Methode l. c.) Noch besser überträgt man die Mischung gleich in sterile Zentrifugengläser. Beim Übergießen sind die Glasränder vorher sorgfältig abzubrennen und wieder abzukühlen. Am besten läßt man sich einen Deckel während des Übergießens über die Gläser halten, um jede Pilz- und Bakterieninfektion zu vermeiden, zentrifugiert aber nicht zu stark, pipettiert das M.-Blut-Dextroseserum ab und überträgt nun aus der Mitte bzw. Tiefe des Zentrifugenröhrchens die M.-Erythrozyten auf sterile Reagenzgläser, die man vorher mindestens 4—5 cm hoch mit eine Stunde bei 45% lang inaktiviertem Dextroseblutserum bzw. Dextroseaszitesserum gefüllt hat. Diese Lösung muß man also schon vorher fertiggestellt haben (auf je 10 ccm Serum 0,2 ccm 50%ige Dextrose).

Nach Verf. ist es wichtiger, das Serum vorher zu inaktivieren, als sämtliche Leukozyten herauszuzentrifugieren. Letzteres scheint, wie auch Werner und da Rocha Lima hervorheben, gar nicht ganz unbedingt nötig zu sein. Man bewahrt, nach Verf., die Kulturröhrchen am besten bei 37—38°, nicht bei 40, kann sie aber vor Beginn der Kernteilung in den Brutschrank bei 40° übertragen.

Die über dem M.-Blut stehende Serumschicht muß absolut klar sein. Tritt zunehmende Hämolyse der r. Bl. ein, werden die Aussichten auf dauerhafte Kultur immer geringer. Die zur Entnahme der Blutproben verwandten Pipetten haben am besten nur ein Lumen von 1, höchstens $1^1/_4$ mm und sind möglichst dünnwandig, um schnelles Erhitzen und Abkühlen zu gestatten. Zu weite Kapillaren lassen zuviel Blutkörperchen aufströmen, wodurch der Zusammenhang der Kulturschicht gelockert wird. Ich kann deshalb die von Martini empfohlene ampullenartige Erweiterung an einem Ende der Kapillare nicht empfehlen. Am vorteilhaftesten, aber etwas kostspielig ist es, jedesmal möglichst neue Kapillaren zu verwenden. Erhitzt man die Kapillaren zu stark, ohne abzukühlen, sterben die Pa. in der Blutprobe gleich ab, erhitzt man zu wenig, kommt es leicht zu Bakterieninfektion.

Nach Bass legt man die Kultur (und auch die Subkultur) am besten 3—4 Stunden vor der Sporulation an. Auf Grund meiner Erfahrungen bei Perniziosa rate ich aber (bei Perniziosa wenigstens) nicht dazu, da dann fast alle Pa. bereits in den inneren Organen sich zur Sporulation vorbereiten, sondern empfehle, die Kultur während der Apyrexie, d. h. nach dem Anfall anzulegen, wenn schon etwas größere Ringe bzw. Siegelringformen aufzutreten pflegen.

Möglich, daß in einigen Fällen der Zusatz von 0,3 ccm 2% Natr. citr. 0,85 NaCl-Lösung bei Perniziosakultur besonders günstig wirkte. Vielleicht, daß der Säurezusatz eine Anreizung der Pa. bedingt, wie ja auch der Säuregehalt des Mückenmagens für die Sporogonie vielleicht nicht ohne Bedeutung ist.

Nach Bass wäre es möglich, daß die auf die r. Bl. sich auflagernde Dextrose diejenigen Substanzen, welche für die M.-Pa. schädlich sind, davon abhält, in die r. Bl. einzudringen.

Es ist aber zu erwägen, ob nicht der Dextrosezusatz auch rein mechanisch die Klebrigkeit der r. Bl. erhöht und es dadurch den jungen M.-Pa. erleichtert wird, an denselben festzuhaften und sich weiter zu entwickeln.

Über die Bedeutung des Dextrose vgl. noch weiter unten unter Stoffwechsel.

Neuerdings empfahl J. A. Sinton (1922) die Kultur mit einer Apparatur, die nur wenig Krankenblut erfordern soll. Aber auch er kam nur bis zur 3. Generation.

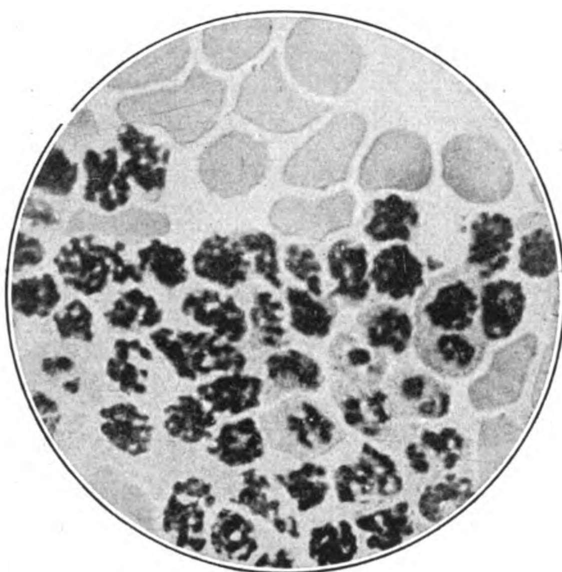
3. Resultate der künstlichen Weiterentwicklung.

a) Im Reagenzglase zeigten die M.-Pa. genau dasselbe morphologische Verhalten wie im peripheren Blute.

Z. B. wiesen die T.-Pa. auch die SCHÜFFNER'sche Tüpfelung auf, die Perniziosa-Pa. die MAURER'sche Fleckung, ein weiterer Beweis für die Pluralität der Pa.-Arten. Die Angaben über die Entwicklungszeit vom jungen Schizonten bis zur Sporulation schwanken je nach der Temperatur des Brutschrankes. BASS sah bei 41° Sporulation der Perniziosa-Pa. schon nach 30 h, Verf. bei 37° nach 40—48 h, zuweilen schon nach 24 h. THOMSON und Mc LELLAN sahen bei 38° Perniziosaringe von 3 μ Durchmesser in 25 h sporulieren. Die Zahl der Merozoiten betrug bei ihnen maximal sogar 32, nach meinen Beobachtungen in vitro bei Kameruner M. in maximo bisher höchstens 18—20, meist nur 16.

Jedenfalls kamen gerade beim Perniziosa-Pa. zeitlich die größten Schwankungen hinsichtlich Zeit der Entwicklung vor. THOMSON und FANTHAM, sowie Verf. haben möglicherweise auch die Entwicklung von Gameten aus Merozoiten in vitro verfolgt. Am längsten behaupteten sich in vitro

Fig. 13.



Schizonten von Perniziosa-Pa. (Sporulationsformen mit Neigung zur Agglomeration. Nach J. S. THOMSON & S. W. Mc LELLAN, Ann. of Trop. Med. and Paras. 1912, Bd. VI, S. 449.

die Makrogameten. Nach WERNER und DA ROCHA LIMA sollen die Perniziosa-Pa. in vitro eine frühzeitigere Klumpung des Pigments zeigen. Alle Autoren beobachteten eine Neigung der Sporulationsformen der Perniziosa-Pa. zur Agglomeration, was man auch mit der Agglomeration der Perniziosa-Pa. in den Kapillaren, besonders des Gehirns, in Zusammenhang brachte.

b) Neben den normalen, kräftig entwickelten Pa. sieht man in der Kultur auch Formen mit vakuolisiertem Plasmaleibe und staubförmiger Auflösung des Chr., Formen, die im peripheren Blute des Patienten fast nie zu sehen sind, da sie schnell aus dem Kreislauf verschwinden. Zwischen diesen absterbenden und normalen Formen kommen alle möglichen Übergänge vor. Taf. III, 36b u. 36c.

c) Zuweilen können diese degenerierten Formen in der durch Ch. gar nicht beeinflußten Kultur erinnern an die Ch.-Formen, vgl. diese unter Ch.

d) Die absterbenden, bzw. degenerierenden Formen werden in vitro außer von den Monozyten auch von den übrigen Leukozytenarten aufgenommen.

e) Das Nichteintreten einer Konjugation junger Schizonten, wie sie Mannaberg und Craig angenommen haben, wurde schon früher erwähnt.

Die bisherigen Untersuchungen, sowohl bei T. wie bei Perniziosa, zeigten in vitro auch keine Andeutung von Parthogenese bzw. Ookinetenbildung. Bass und Johns glaubten eine solche in manchen Präparaten annehmen zu dürfen.

f) Die jungen Merozoiten scheinen sich auch in vitro nur kurze Zeit extraglobulär im Blutplasma aufzuhalten.

g) Niemals sah Verf. in vielen Hunderten von Präparaten aus den Kulturen, daß die Pa. von infizierten r. Bl. zu gesunden wanderten, wie es Mary Rawley-Lawson annimmt.

h) Die Hoffnung von Bass, daß es möglich wäre, die „Kultur“ ad infinitum weiter zu züchten, wurde auf Grund der bisherigen Resultate nicht gestützt.

Verf. konnte allerdings Perniziosa-Pa. noch in 6 Tage alter Kultur nachweisen, und zwar neben Sporulationsformen wieder junge Schizonten, und damit scheinbar eine dreifache Generation hintereinander in derselben Kultur, J. G. und David Thomson angeblich eine vierfache Generation, Gurko und Hamburger eine dreifache hintereinander, Pitschugin bei T. eine zweifache ganz, dritte unvollständig. Letzterer sah, bei alle 2—3 Tage erfolgender Überimpfung zwei kleine Ringe noch in 14 Tage alter Kultur, E. Martini in 62 h alter Kultur. Die meisten Autoren, darunter so sorgfältige Beobachter wie Werner und da Rocha Lima, betonen aber deutlich, daß es meist nur bis zur Sporulation kommt, worauf ein Absterben erfolgt. Für die meisten Fälle scheint dies auch sicher zuzutreffen.

Ich selber konnte in einem Fall von Q. simplex mit relativ zahlreichen Gameten keine weitere Entwicklung der Q.-Pa. in der Kultur beobachten. Schukow, zitiert nach Pitschugin, will in der Kultur sogar die Sporogonie der M.-Pa. beobachtet haben, d. h. die Befruchtung der Pa. und Ookinetenbildung! Oozysten- und Sporozoitenbildung in der Kultur will Perekropoff erreicht haben bei Anwendung einer 4fach stärkeren Dextrose-Lösung als die Bass'sche und längerer Inaktivierung, ½ h bei 41°, eine weitere ½ h bei 42° (!!). Nach den Abbildungen ist P. m. E. ein Opfer der Selbsttäuschung geworden.

In Fällen von Perniziosa-Pa.-Kulturen habe ich, ebenso wie Thomson, keine Geißelbildung beobachtet. Ob der Zusatz von Dextrose oder die voraufgegangene Defibrinierung des Blutes hieran schuld ist, weiß ich nicht.

Werner und da Rocha bezweifelten sogar, daß die von Bass, Thomson, Verf. und anderen (vgl. Literatur) nach Einsetzen der Sporulation in der Kultur gesehenen jungen Schizonten ihr Dasein eben dieser Sporulation in vitro verdankten und glauben, daß die betreffenden Jugendformen von vornherein in der Kultur bestanden hätten, also nur infolge verlangsamter Schizogonie, konserviert wären. Ähnlich urteilt Biedl (1917).

Indes hatte Verf. in vitro eine vier- bis fünffache Infektion der r. Bl. gesehen, nachdem dasselbe Blut im peripheren Kreislauf nur eine einfache Infektion der r. Bl. gezeigt hatte. Daraus ging hervor, daß die vier- und fünffache Infektion der r. Bl. nur in vitro vor sich gegangen sein konnte. Auch Ed. und Et. Sergent, Beguet und Plantier konnten die Entwicklung von pigmentierten Pa. bis zur Sporulation und Bildung ganz junger Schizonten verfolgen.

Auch Chambelland (1919), der mit T.- und Q.-Pa. kein Glück hatte, glaubt, in Subkulturen Perniziosa-Pa. 6 Tage lang erhalten und Neuinfektion von r. Bl. durch Merozoiten gesehen zu haben, während Mc Lay Kerneth die Züchtung nur selten glückte. (da Rocha Lima und Werner beobachteten auch bei Perniziosa-Pa.-Kultur Abblassung der r. Bl. Von Mühlens bestätigt.)

Jedenfalls ist es, außer angeblich Bass, noch keinem gelungen, eine längere Reihe von Generationen hintereinander zu züchten. Nicht der Umstand ist wichtig, ob es gelingt, nur eine Generation kulturell zu erzeugen, wie da Rocha Lima und Werner zugeben, oder eventuell zwei bis drei, wie ich in manchen Fällen für möglich halte, sondern eine ganze Reihe. Diese letztere erzeugt aber, wenigstens bei Rezidiven, meist selbst nicht der Organismus.

Man wird überhaupt zu einer etwas kühleren Betrachtung betreffs der Kulturmöglichkeiten kommen, wenn man sich immer wieder klar macht, daß ein T.-Pa. sich nach etwa 48, ein Q.-Pa. nach 72 h. doch immerhin nur um das 16—24- bzw. 8fache vermehren kann, und daß im Körper selbst schon immer der größte Teil der jungen Brut zerstört wird, daß also grundlegende Unterschiede zwischen reiner Bakterien- und M.-Pa.-Kultur bestehen müssen.

Einer der Gründe, weshalb es nicht gelingt, selbst die Perniziosakulturen weiter zu züchten als höchstens bis zur 3. Generation, dürfte mit der sein, daß es bisher noch nicht möglich war, dieselbe Wasserstoff-Ionen-Konzentration in dem Blutnährmedium in vitro aufrecht zu erhalten, wie sie im Blute vorhanden ist.

Auf Grund meiner bisherigen Resultate bei *Piroplasma canis*-Kultur sind allem Anschein nach auch die therapeutischen Aussichten nach Art einer Vakzinationstherapie mit abgetöteten Kultur-Pa. pessimistisch zu beurteilen.

Berichte über prophylaktische Verwendung durch kurze Erhitzung nur abgeschwächter Kultur-Pa., ebenso über Beeinflussung der Kultur-Pa. durch Medikamente fehlen noch. (Skepsis ist angebracht.)

Man muß daher der Hamburger Schule, gegenüber dem Enthusiasmus mancher Autoren, darin recht geben, daß die Bass'sche Entdeckung zunächst mehr wissenschaftliches Interesse hat.

Für Nachprüfungen ist dringend zu empfehlen, möglichst nur Fälle von Neuerkrankungen, und möglichst von Perniziosa, ohne Neigung zu Spontanheilung, für die Blutentnahme zu wählen.

Nach Nocht findet man, wenn man die Sektion erst eine Anzahl h nach dem Tode macht, im Leichenkapillarblut nur pigmentierte und sporulierende Formen, was bewiese, daß noch nach dem Tode eine gewisse Weiterentwicklung stattfände.

Indes ist eine solche, da man in Leichenkapillarblut nicht ausschließlich Sporulationsformen findet, sicher nur von kurzer Dauer, was auch wegen der schnellen Abkühlung der Leiche erklärlich ist. Experimentelle Prüfungen in Hospitälern der gemäßigten Zone darüber wären wünschenswert.

Zum Schluß noch eine Beobachtung C. Clarkes. Darnach ließ Serum eines Kranken, der 4—5 Monate tägl. $^2/_3$ g Ch. erhalten hatte, in den letzten 24 h. $2^2/_3$ g Perniziosa-Pa. gut zur Entwicklung kommen, dagegen nicht, wenn nicht Dextrosezusatz erfolgte.

Tafelerklärung.

Tafel III.[1])

Nr. 1—20. **Schizogonie des Tertiana-Pa.**

Nr. 1. Junger randständiger T.-Schizont, achromatische Zone deutlich, keine Nahrungsvakuole.

Nr. 2. Ringform. In der sogenannten Nahrungsvakuole schimmert die Substanz des r. Bl. durch.

Nr. 3. Amöboide Form, im oberen Teile des blauen Plasmas einige feine Pigmentkörnchen, achromatische Zone angedeutet.

Nr. 4. Ungewöhnlich große, extraglobuläre, unpigmentierte Form. ♀?

Nr. 5. Ungewöhnliche Formen, vorzeitige Kernteilung oben, der untere Pa. scheint selbständig zu sein.

Nr. 6. Amöboide Form. Beginn der Tüpfelung des r. Bl.. Beginnende Pigmentierung.

Nr 7. Schleifenform. Das infizierte, schon etwas vergrößerte r. Bl. beginnt von jetzt an, abzublassen.

---

[1]) Die Bilder sind, mit wenigen Ausnahmen, nach Originalpräparaten gemalt mit Zeiss Apochromat 2 mm, Kompensationsokular 8, Vergrößerung 1000, unter Benutzung des Bernhardtschen Zeichentisches. Mit Absicht wurde keine stärkere Vergrößerung gewählt, um das mikroskopische Bild dem gemalten möglichst nahe zu bringen. Nur Fig. 52—56 Taf. III vergrößert 2250mal. Färbung nach Romanowsky-Ziemann.

Nr. 8. Wie Nr. 7, stärker gefärbt, so daß Tüpfelung erscheint.
Nr. 9 u. 10. Pigmentierung nimmt zu, Chr. wächst ebenfalls und lockert sich deutlich auf, achromatische Zone deutlich.
Nr. 11. Kernteilung (primitive Mitose).
Nr. 12. Dieselbe Form stärker gefärbt. Die Kernteilungsfigur erscheint als plumper roter Strich.
Nr. 13. Kernhälften rücken weiter auseinander. R. Bl. vergrößert, abgeblaßt.
Nr. 14 u. 15. Dieselbe Figur. Die Chr.-Körper, die in Nr. 14 getrennt sind, erscheinen in Nr. 15 miteinander verbunden. Nr. 15 muß um 180% gedreht gedacht werden.
Nr. 16. Direkte Kernzerschnürung. Achromatische helle Zone um das Chr. sichtbar. Das abgeblaßte, vergrößerte r. Bl. nur noch schattenhaft angedeutet.
Nr. 17. Ungewöhnliche Form, Kernteilung vorgeschritten, Pigment nicht vorhanden (trotz vorsichtiger Präparation abgestreift?).
Nr. 18. Etwas ungewöhnlich kleine Teilungsfigur.
Nr. 19 u. 20. Typische Teilungsfiguren. Achromatische Zonen um das Chr. der Merozoiten deutlich.
Nr. 21—26. **Tertiana - Mikrogametozyten** mit hellem Plasmaleibe, reichlichem, frühzeitig aufgelockertem Chr., Mangel der Nahrungsvakuole.
Nr. 22. Doppelinfektion durch einen oben liegenden T.-Mikrogametozyten und einen unten liegenden, kleineren, dunkler gefärbten T.-Makrogameten.
Nr. 23. ♂. Chr. stark entwickelt.
Nr. 24. Heller Kern, der fast die Hälfte des Pa. einnimmt, mit reichlich aufgelockertem Chr.
Nr. 25. Teilung des Chr.
Nr. 26. Bildung der Mikrogameten.
Nr. 27—29. **Tertiana-Makrogameten** mit dunkelblauem Plasma, reichlichem dunklen Pigment, wenig aufgelockertem, peripher gelegenem Chr. in relativ schwach entwickelter, achromatischer Zone (Mangel der Nahrungsvakuole.)
Nr. 28. Noch etwas ovaler Makrogamet.
Nr. 29. Großer freier Makrogamet.
Nr. 30. Verkümmerte Kernteilung (Fieberform bei einem Rezidiv).
Nr. 31—33. Absterbende Gameten ohne Chr. (In 31—32 Chr. artifiziell entfernt?)
Nr. 33. Deutlicher Zerfall des ehemaligen Plasmakörpers.
Nr. 34—36. **Chininformen des T.-Schizonten.** Plasma etwas abgeblaßt, zum Teil in einzelne Stücke zersprengt.
Nr. 36b u. c. Degenerierende Sporulationsformen aus einer sogenannten „Kultur“.
Nr. 37—46. **Schizogonie des Quartana-Pa.**
Nr. 37. Ringformen.
Nr. 38. Nahrungsvakuole noch vorhanden, Beginn der Pigmentierung.
Nr. 39. Junge Bandform.
Nr. 41. Sehr typische Bandform. Pigment etwas dunkler als beim T.-Pa.
Nr. 42—46. Kernteilung.
Nr. 47—51. **Quartana-Gameten.**
Nr. 47. Freier Makrogamet, größer als der erwachsene Schizont (vgl. Fig. 44).
Nr. 48. Sehr seltene Mischinfektion durch $^1/_3$ erwachsenen Q.-Schizonten (oben) und einen gleichaltrigen, blasser gefärbten Mikrogametozyten (unten liegend).
Nr. 49. Kernteilung des Q.-Mikrogametozyten. In dem hellen bläschenförmigen Kerne außer den beiden stärker gefärbten Chr.-Körpern schwach rötlich gefärbte Vorstufen des Chr. leicht angedeutet.
Nr. 50. Geißelkörper. Vier Mikrogameten.
Nr. 51. Das Plasma des Geißelkörpers hat sich durchschnürt, ein Teil des Chr. liegt außerhalb des Plasmas, unten zwei entwickelte Mikrogameten, zwei Geißelfäden noch blau gefärbt.
Nr. 52—56. **Angebliche Parthenogenese eines stark vergrößerten (etwa 2250 mal) Tertiana - Makrogameten** (nach SCHAUDINN). Fortschreitende Kernteilung und Abstoßung des Restkörpers.

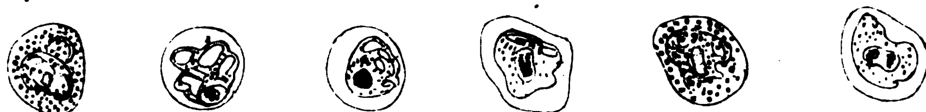
1-20 Schizogonie des Tertian-Parasiten

Schüffner-Tüpfelung



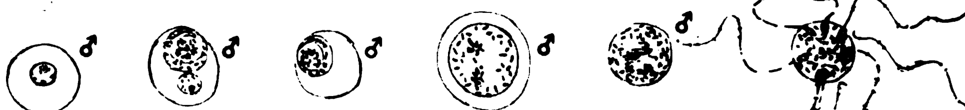
Schüffner-Tüpfelung

Schüffner-Tüpfelung

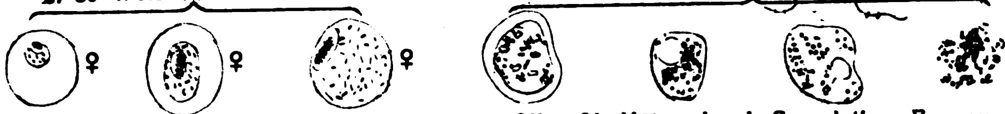




21-26 Männliche Gameten des Tertian-Parasiten



27-30 Weibliche Gameten 30-33 Absterbende Tertiana-Gameten

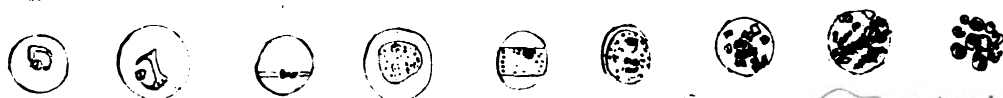


34-36 Chinin-Formen des Tertian-Parasiten

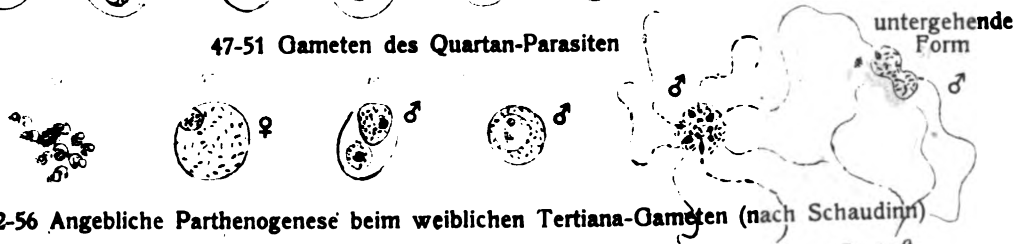
36b u. 36c Untergehende Sporulations-Formen in der „Cultur“ des Tertian-Parasiten



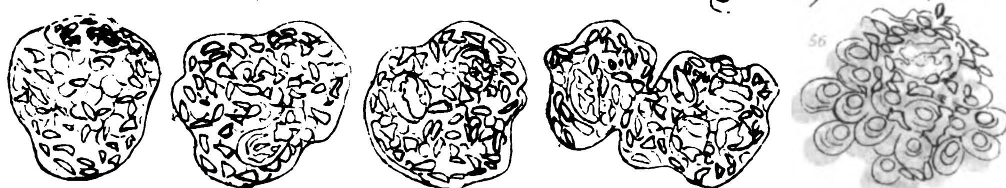
37-46 Schizogonie des Quartan-Parasiten



47-51 Gameten des Quartan-Parasiten



52-56 Angebliche Parthenogenese beim weiblichen Tertiana-Gameten (nach Schaudinn)



Marg. Ziemann pinx. M. Schulemann contin.

Verlag von Johann Ambrosius Barth in Leipzig.

Werner u. Winter, Frankfurt a/M.

1-20 Schizogonie des Tertian-Parasiten

Schüffner-Tüpfelung

Schüffner-Tüpfelung

Schüffner-Tüpfelung

21-26 Männliche Gameten des Tertian-Parasiten

♂ ♂ ♂ ♂ ♂ ♂

27-30 Weibliche Gameten

30-33 Absterbende Tertiana-Gameten

♀ ♀ ♀

34-36 Chinin-Formen des Tertian-Parasiten

36b u. 36c Untergehende Sporulations-Formen in der „Cultur" des Tertian-Parasiten

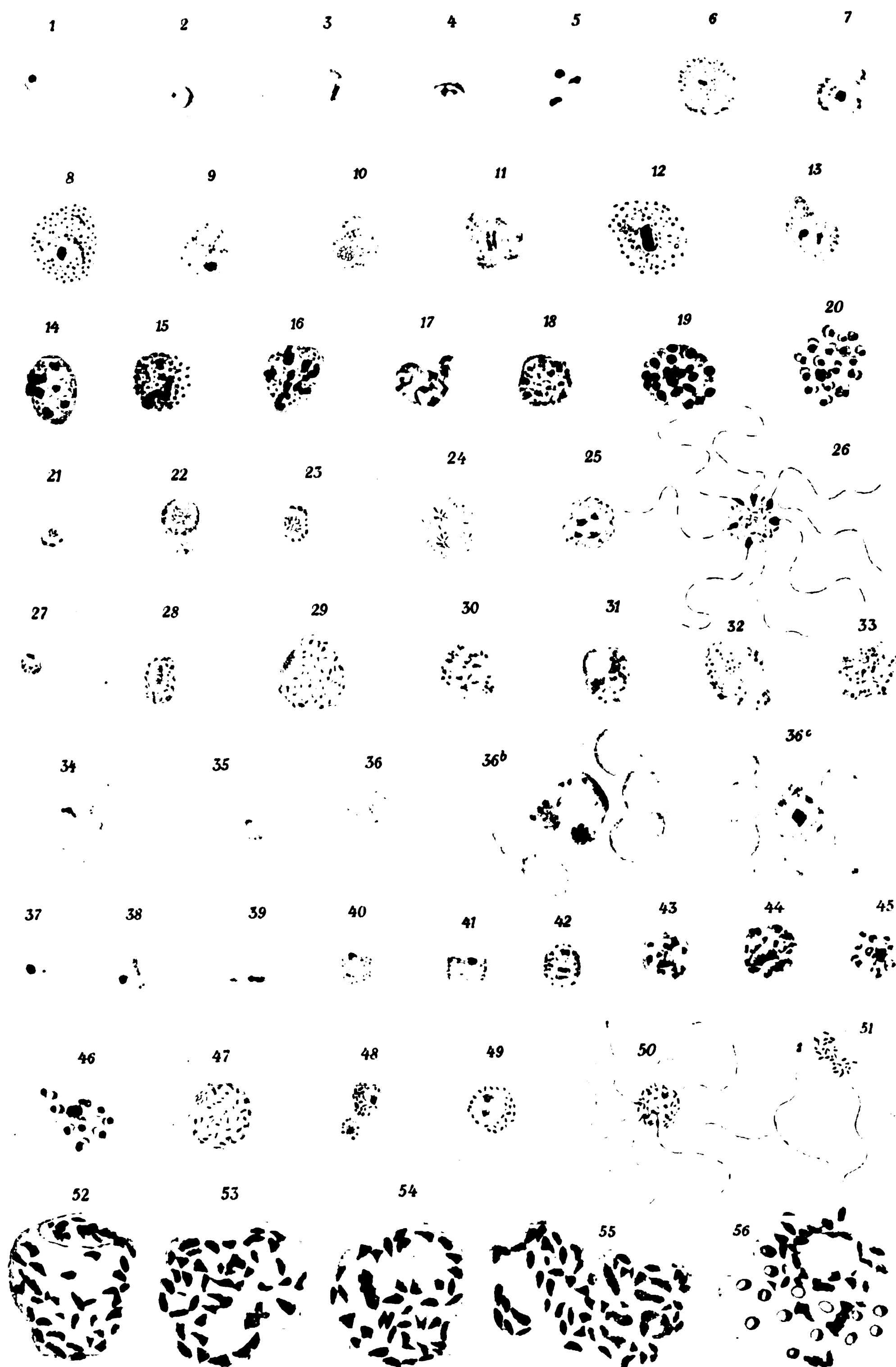
37-46 Schizogonie des Quartan-Parasiten

47-51 Gameten des Quartan-Parasiten

untergehende Form

♂ ♂ ♂ ♂ ♀

52-56 Angebliche Parthenogenese beim weiblichen Tertiana-Gameten (nach Schaudinn)

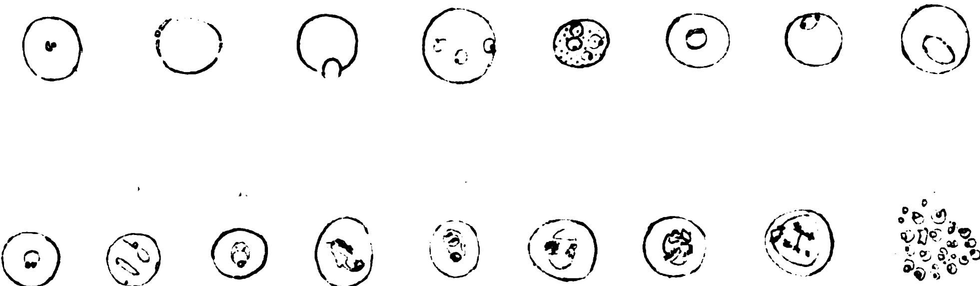


Marg. [illegible] pinx.
M. Schuemann [illegible]

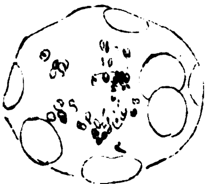
Verlag von Johann Ambrosius Barth in Leipzig

Werner u. Winter Frankfurt a/M.

1-17 Schizogonie der gewöhnlichen Perniziosa-Parasiten



18 Untergehende Sporulationsform aus „Cultur-Röhrchen"



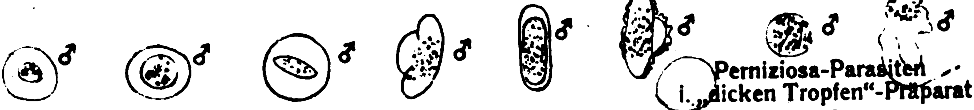
Maurersche Fleckung



21-23 Plasmodium perniziosum (West-Afrika)

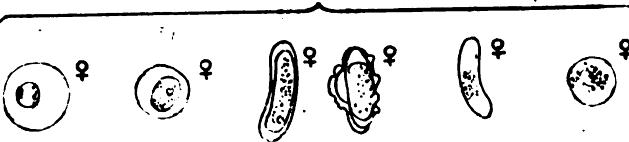


25-32 Männliche Gameten der gewöhnlichen Perniziosa-Parasiten

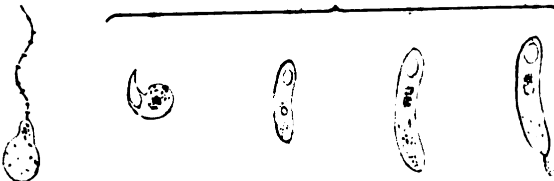


Perniziosa-Parasiten i. „dicken Tropfen"-Präparat

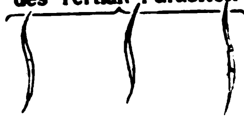
33-38 Weibliche Gameten der gewöhnlichen Perniziosa-Parasiten



40 Copulation u. 41-44 Ookineten des Tertian-Parasiten



45-47 Sporozoiten des Tertian-Parasiten



48-51 Eigenartige Parasiten-Formen aus Khartoum. Angebliches Plasmodium tenue Stephens?



52—58 Plasmodium vivase (Varietas minuta) Emin



Moritz Ziemann pinx. M. Schuhmann ...

Verlag von Johann Ambrosius Barth in Leipzig

Werner u. Winter Frankfurt a/M

Tafel IV.

Nr. 1—17. **Schizogonie des gewöhnlichen Perniziosa-Pa.** (malignen T.-Pa.).

Nr. 1. Jüngste Formen, achromatische Zone schwach angedeutet, noch keine Nahrungsvakuole.

Nr. 2. Randständige Pa.

Nr. 3. Eventueller Gamet (ungewöhnlich große helle achromatische Zone).

Nr. 4. Bildung der typischen Ringform Nahrungsvakuolen). Das Rot der r. Bl. schimmert durch.

Nr. 5. Basophile Körnelung eines vierfach infizierten r. Bl.

Nr. 6. Chr. streckt sich in die Länge, um sich später zu teilen (vgl. Fig. 7, 8, 9).

Von Nr. 11 an verschwinden in Westafrika die Pa. aus dem peripheren Blute. Typischer Siegelring. Plasma an der verdickten Stelle leicht vakuolisiert. Drei feine dunkle Pigmentkörnchen.

Nr. 12—16. Kernteilung, in Italien nicht selten auch im peripheren Blute zu sehen.

Nr. 17. Ausgebildete Teilungsformen. Plasma der Merozoiten hier nur ziemlich schwach angedeutet.

Nr. 18. Degenerierende Sporulationsformen aus „Kultur"-Röhrchen.

Nr. 19—20. MAURER'sche Fleckung der von Perniziosa-Pa. infizierten r. Bl.

Nr. 21—23. Kameruner Perniziosa-Pa. (Vgl. *Laverania perniciosa* im Text.) Auf Deckblatt aus Versehen *Pl. perniciosum.*

Nr. 24. Teilungsformen eines Perniziosa-Pa. ohne Pigment (Pigment bei Präparation abgestreift?). Aus den Hirnkapillaren eines Falles von Perniziosa aus Grosseto in Italien.

Nr. 25—32. **Gewöhnliche Perniziosa-Mikrogametozyten.** Kenntlich an reichlicher Chr.-Entwicklung im blassen Plasma.

Nr. 25—27. Jugendformen eines männlichen Gameten. Aus dem Knochenmark eines Falles von Perniziosa in Grosseto.

Nr. 26. Wallartiger Rand um den jungen Gameten bei starker ROMANOWSKY-Färbung nach MAURER; infiziertes r. Bl. zeigt keine Tüpfelung.

Nr. 28—29. Männliche erwachsene Gameten, kenntlich an blassem Plasma und reichlich aufgelockertem, zerstreutem Chr.

Nr. 30. Männlicher Gamet mit „Kapsel" bei starker Färbung mit alkalischer ROMANOWSKY-Lösung.

Nr. 31. Kernteilung des männlichen Gameten.

Nr. 32. Geißeln-(Mikrogameten-)bildung.

Nr. 33—37. **Perniziosa-Makrogameten** (weibliche Gameten), kenntlich an einer relativ spärlichen Entwicklung des nicht zerstreuten, exzentrisch oder mehr zentral gelegenen Chr. im blau sich färbenden Plasma. Die helle Zone in Nr. 33—34 entspricht der achromatischen Zone.

Nr. 37 u. 38. Erwachsene weibliche Gameten. In Nr. 38 schon abgerundet.

Nr. 39. Perniziosa-Pa. im „dicken Tropfen Präparat". Struktur der Pa. deutlich zu erkennen.

Nr. 40—44. **Bildung der Tertiana-Ookineten im An.-Leibe.**

Nr. 40. Der Makrogamet nimmt einen Mikrogameten auf.

Nr. 41. 8 Stunden nach dem Saugen des T.-Gameten haltenden Blutes durch einen *An.* Kopulation der männlichen und weiblichen Gameten hat stattgefunden.

Nr. 42 u. 43. Nach weiteren 8—10 h. Die dicht zusammenliegenden weiblichen und männlichen Kerne sind an der verschiedenen Dichte noch voneinander zu unterscheiden. Unten der männliche Kern, oben der aufgelockerte weibliche Kern (SCHAUDINN). Vgl. die nicht unbeträchtlichen Größenunterschiede.

Nr. 44. Am hinteren Ende des Ookineten Absonderung von etwas Plasma und Pigment.

Nr. 45—47. Sporozoiten der M.-Pa. mit verschiedener Entwicklung des Chr.

Nr. 48—58. **Eigenartige Pa.-Formen, deren Stellung im System noch nicht sicher ist.**

Nr. 48—51. Pa. aus Khartoum (ähnlich dem angeblichen *Plasmodium tenue* VON STEPHENS). Beachte die spinnwebartigen Ausläufer des Plasmaleibes.

Nr. 52—58. *Plasmodium vivax (varietas minuta).* Vgl. S. 43.

Tafel V.

Nr. 1—7. **Schizogonie des Tertianparasiten** im ungefärbten Präparat. Beachte die zunehmende Vergrößerung und Abblassung der infizierten r. Bl. in Nr. 4, 5 und 6.

Nr. 6. Der reife Schizont gewinnt etwas buckeliges Aussehen, Pigment konzentriert sich. Im Plasma beginnen einige stärker lichtbrechende Stellen aufzutauchen, die Kerne der künftigen Merozoiten.

Nr. 8. T.-Mikrogametozyt (männlicher Gamet), kenntlich an dem hyalinen Plasma, Mangel der Nahrungsvakuole, Beweglichkeit und reichlicher Entwicklung des Pigments schon im ungefärbten Präparat.

Nr. 9—14. **Schizogonie des Quartanaparasiten,** r. Bl. nicht vergrößert und nicht abgeblaßt. Zahl der Merozoiten nur 8 (Nr. 14). Vgl. Nr. 7.

Nr. 15. Q.-Mikrogametozyt. Vgl. ad 8 die entspr. Tertianaform.

Nr. 16—21. **Schizogonie der gewöhnlichen Perniziosa-Pa.**

Nr. 22—27. **Perniziosa-Makrogameten** (weibliche Gameten).

Nr. 22. Sichelform, bisher in Westafrika nicht beobachtet. Achterform des zentralgelegenen, braunschwarzen Pigments.

Nr. 23. Durchschnürung eines weiblichen Gameten (Halbmondes). Teilungserscheinung.

Nr. 24. Etwas größerer Halbmond mit abgerundeten Polen.

Nr. 25. Weiblicher Gamet mit zentralem Pigmentkranz und noch anheftendem, entfärbtem r. Bl. Italienische Perniziosa.

Nr. 26. Weiblicher Perniziosagamet. Zwischen dem Rand des entfärbten r. Bl. und des Pa. zwei sog. Polkörperchen. Reduktionserscheinungen. Italienische Perniziosa.

Nr. 27. Der Rand des r. Bl. ist verschwunden, die beiden Polkörperchen sind im Begriff sich zu entfernen.

Nr. 28—30. **Perniziosa-Mikrogametozyten** mit zerstreutem Pigment und hyalinem Plasma.

Nr. 31—32. **Gametozyten der Kameruner Perniziosa.** Pigment nicht so dunkel wie bei italienischer Perniziosa. Gameten selbst meist etwas kleiner; Seltenheit der Halbmondbildung. Das feine randständige Pigment ist deutlich beweglich. Wenige Pigmentkörnchen unter wackelnder Bewegung bis zu der Peripherie und zurückgehend.

Nr. 33. Erythrozyt (normales r. Bl.).

Nr. 34. Normoblast (kernhaltiges r. Bl.).

Nr. 35. Megaloblast (größeres kernhaltiges r. Bl.), Kern weniger dicht als bei Nr. 34.

Nr. 36. Erythroblast (noch jüngere Form als der Normoblast Nr. 34).

Nr. 37. Megalozyt (großes kernloses r. Bl.).

Nr. 38. Poikylozyt (hantel- und birnenförmiges, kleineres r. Bl.

Nr. 39. Feine basophile Körnelung des r. Bl.

Nr. 40. Stärkere basophile Körnelung.

Nr. 41. Polychromatophilie des r. Bl.

Nr. 42. Blutplättchen.

Nr. 43. Mit jungen M.-Pa. ev. zu verwechselnde Innenkörperchen (Randkörnchen) bei schwerster M.-Anämie und nach starker ROMANOWSKY-Färbung ohne Fixierung. Bei gewöhnlicher GIEMSA-Färbung nicht nachweisbar. Auch bei anderen toxischen Anämien durch chemische Umwandlung der Substanz des r. Bl. vorkommend.

Nr. 44. Kernkugeln (HOWELL-JOLLY-Körper), entstanden aus Kernresten der r. Bl. Da ohne Plasmaleib, nicht mit jungen Pa. zu verwechseln.

Nr. 45. CABOT'sche Reifen, in polychromatophilem r. Bl. in einem Falle von beginnender Rekonvaleszenz nach schwerstem Schwarzwasserfieber. Genauere Entstehung dieser Bildungen noch unbekannt. Die „freien Ringe“ (ohne einhüllende r. Bl.) sind mit M.-Pa. überhaupt nicht zu verwechseln.

Nr. 46. Sogenannter Halbmondkörper, entstehend aus degenerierenden r. Bl. Können bei T.-Infektion auch SCHÜFFNER'sche Tüpfelung zeigen. (= Corps en demi lune nach Gebr. SERGENT oder gigantic structures nach STEPHENS und CHRISTOPHERS.

Nr. 47. Angebliche, malariaparasitenähnliche Erreger des Gelbfiebers nach SEIDELIN. Sicher wohl als Innenkörper (Randkörnchen) wie Nr. 43 zu deuten.

Nr. 48. Basophile Zellen mit zahlreichen Chromatinkörnchen in einem Falle schwerer Anämie unbekannter Herkunft nach A. CASTELLANI. Schon durch Pigmentlosigkeit von M.-Pa. zu trennen.

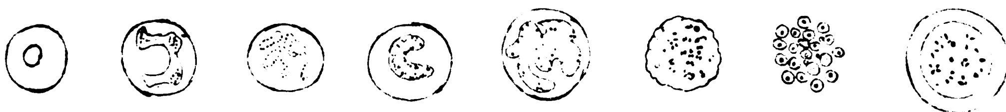
Nr. 49—52. Toxoplasma pyrogenes? in der Milz, seltener im peripheren Blute, eines Falles von Splenomegalie (nach A. CASTELLANI.). Vgl. Text unter Differentialdiagnose. Von M.-Pa. schon durch Größe, extraglobuläre Lage und Pigmentlosigkeit zu trennen.

Nr. 53—54. **Pseudoparasitäre Zelleinschlüsse** bei Schwarzwasserfieber, die LEISHMAN irrigerweise geneigt schien, in ätiologische Beziehung zur Krankheit zu bringen. (Vgl. V. SCHILLING.)

Nr. 55. Übersichtsbilder der Leukozyten nach V. SCHILLING. Farbenton des Plasma der Eosinophilen müßte statt grünlichem den Eosin-Ton zeigen.

1-7 Schizogonie des Tertian-Parasiten

Tertian ♂



9-14 Schizogonie des Quartan-Parasiten

Quartan ♂



18-21 Schizogonie des Perniziosa-Parasiten



22-27 Weibliche Gameten der gewöhnlichen Perniziosa-Parasiten



28-30 Männliche Gameten der gewöhnlichen Perniziosa-Parasiten

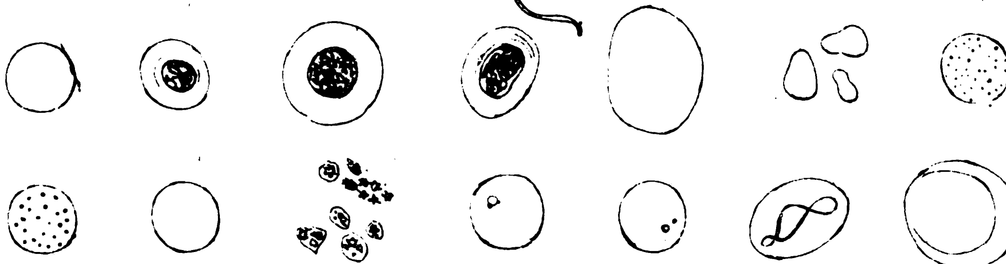


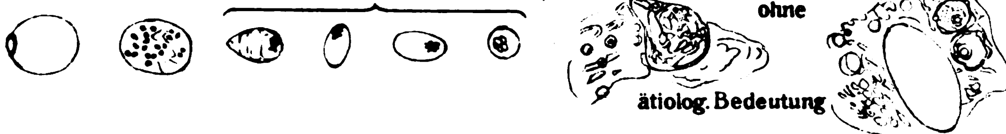
31-32 Gameten v. Plasmod. perniziosum (West-Afrika)



Vgl. Text

33-48 normale und nichtnormale Formen des Blutbildes

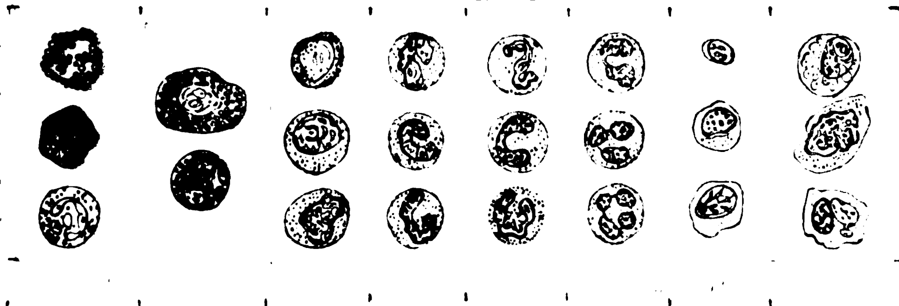




49-52 Parasiten aus Milz bei Splenomegalie (nicht Kala-Azar)

53 u. 54 Zelleinschlüsse bei Schwarzwasserfieber ohne ätiolog. Bedeutung

55 Übersichtsbild über Aussehen und Zahl der einzelnen Leucocyten Formen (nach V. Schilling). Vgl. Text



Mary Ziemann pinx. M. Schulemann contin.

Verlag von Johann Ambrosius Barth in Leipzig

Werner u. Winter, Frankfurt ºM.

1-7 Schizogonie des Tertian-Parasiten — Tertian ♂



9-14 Schizogonie des Quartan-Parasiten — Quartan ♂



18-21 Schizogonie des Perniziosa-Parasiten



22-27 Weibliche Gameten der gewöhnlichen Perniziosa-Parasiten



31-32 Gameten v. Plasmod. perniziosum (West Afrika)

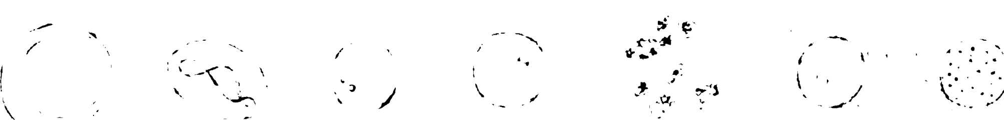
28-30 Männliche Gameten der gewöhnlichen Perniziosa-Parasiten



Vgl. Text

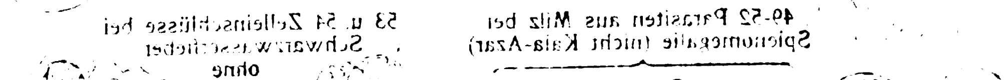
33-48 normale und nichtnormale Formen des Blutbildes

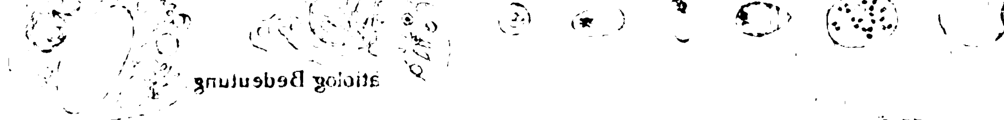




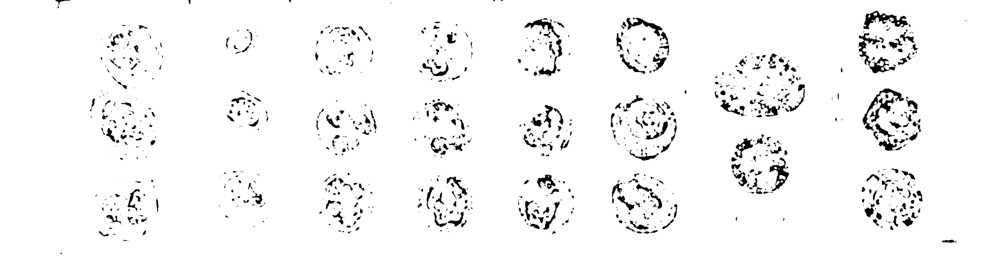
53 u. 54 Zelleinschlüsse bei Schwarzwasserfieber ohne ätiolog. Bedeutung

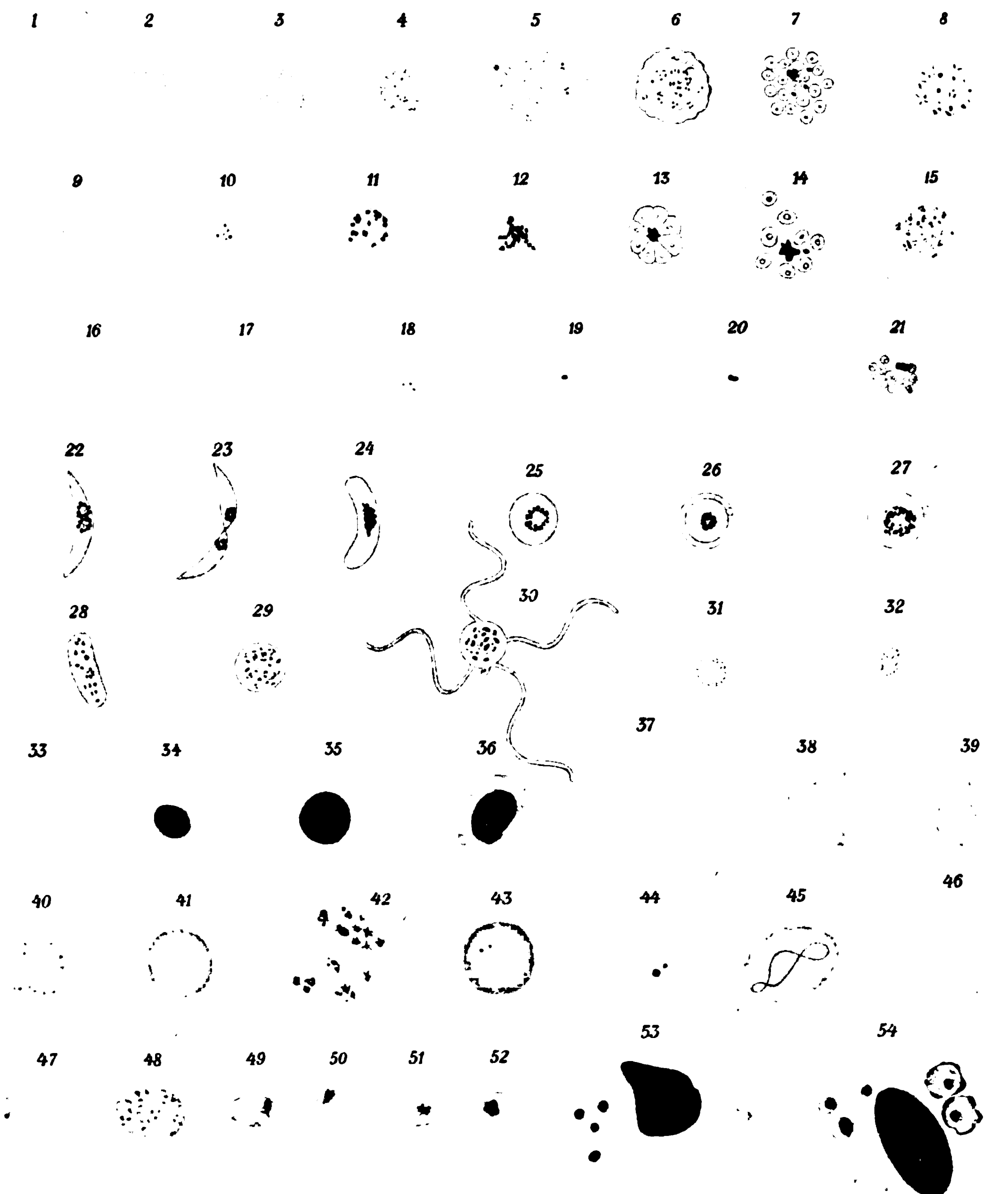
49-52 Parasiten aus Milz bei Splenomegalie (nicht Kala-Azar)





55 Übersichtsbild über Aussehen und Zahl der einzelnen Leucocyten Formen (nach V. Schilling). Vgl. Text





55

Basophile 0,5 %

Eosinophile 3 %

Myelocyten | Jugendliche Metamyelocyten | Stabkernige | Segmentkernige (polynucleäre) — Neutrophile 67 %

Lymphocyten 23 %

Gr. Mononucleäre u. Übergangsform 6 %

Werner u. Winter, Frankfurt a/M.

Literatur über Kapitel IV (Malariaparasiten).

(Vgl. am Schlusse die gesonderte Literatur über Sporogonie und künstliche Weiterentwicklung.) Vgl. ferner Kap. V u. VII.

1917 Abrami, P. et Sénevet, G., Recherches sur la pathogénie du paludisme etc. Bull. et mém. Soc. Méd. Hôpit. de Paris. B. 33. S. 519.

1920 Dieselben, A propos des gamètes du plasmodium praecox; proportion variable des éléments mâles et femelles. Bull. Soc. Path. Exot. N. 3.

1914 Acton, H. W. and Knowles, R., Studies on the Halteridium parasite of the pigeon, *Haemoproteus columbae*, Celli and San Felice. Indian Jl. med. research. H. 4. S. 663.

1923 Adler, S., Malaria in Chimpanzees in Sierra Leone. Annals of Trop. Med. and Parasitology V. XVII. N. 1.

1902 Argutinsky, Malariastudien. Zur Morphologie des Tertian-Pa. Arch. f. mikrosk. Anat. B. 61.

1919 Armand-Deiille, P., Considérations relatives à la conception uniciste des hématozoaires des fièvres tierces bénigne et maligne. C. R. Acad. Science. B. 168. N. 8.

1907 Ascoli, V., La dottrina eziologica e l'epidemiologia della malaria. Il Pol. Sez. prat. F. 45.

1915 Bahr, Studies on malaria in Ceylon. Parasitology. B. 7. S. 135.

1914 Balfour, A. and Wenyon, C. M., The so-called Plasmodium tenue (Stephens). Trop. Med. and Hyg. N. 23.

1914 Bassermann, Bericht über das Bayerische Gesundheitswesen.

1923 Bentmann, E., Kriegsärztl. Erfahrungen in Anatolien. Beih. z. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. B. 27. N. 1.

1916 Bertarelli, Le specie differente de Malaria. Gaz. d. Osp. e. d. Clin. V. 37. N. 104.

1917 Biedl, Studien über Malaria. Wiener klin. Woch. 14—17.

1893/94 Bignami e Bastianelli, Studi sulla infezione malarica. Bollett. R. Accad. Med. Roma.

1899 Dieselben, Sulla struttura dei parassiti malarici etc. Ann. d'ig. sperim. IX. 3. S. 245.

1899 Dieselben, Sulla struttura dei parassiti malarici in specie dei gameti dei parassiti estivo-autunnali. Atti Soc. per gli studi della malaria. V. I. S. 13.

1904 Bindi, F., Quartana primitiva precoce. Clin. med. Pisa V. 10. S. 221—226.

1922 Blacklock, R. & Adler, S., A parasite resembling *Plasmodium falciparum* in a chimpanzee. Ann. Trop. Med. Parasit. B. 16. S. 99.

1913 Blanchard, R. et Langeron, M., Le Paludisme des Macaques. Arch. de Parasitologie.

1908 Blüml, M. und Metz, G. F., Schizogonie der Makrogameten. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. S. 249.

1919 Boehme, A., Malariabeobachtungen im Westen. Med. Klinik. N. 19.

1907 Borne, C. W. K. v. d., Über jugendliche und ältere Formen der Tropicagameten. Ebenda. N. 4.

1914 Bouffard, G., Des quelques considérations d'ordre épidémiologique sur le paludisme. Bull. Soc. Path. Exot. 1.

Brem, Clinical studies of malaria in the White Race. Arch. of Internal Med. Chicago.

1910 Brug, S. L., Over de verandringen in de door malaria parasieten geinfecteerde bloedlichaampjes. Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië. Deel. 30. S. 716.

1916 Derselbe, Morphologische Studien an *Proteosoma praecox*. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. N. 13.

1917 Brünn, W., Beschleunigte Schizogonie bei Malaria tertiana und dadurch bedingte Umwandlung des Tertianfiebertypus in einen quotidianen. Centralbl. f. Bakt., Paras. u. Infekt. V. 79. N. 2.

1918 Derselbe, Erfahrungen bei Malaria. D. m. W. N. 11.

1917 Buchanan, G. S., Bassett-Smith, P. W., Wilkinson, E., James, S. P., Greve, A. J., Parsons, A. C. and Macdonald, A., Reports and papers on Malaria contracted in England 1917. London 1918, H. M. Stationary Office.

1902 Caccini, La febbre quotidiana estiva (quotidiana vera). Policlinico. Sez. Medica 1—2.

1915 Cardamatis, J. P., Du Paludisme dans la Grèce Continentale depuis les temps les plus reculés jusqu'à l'époque Macédonienne. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. N. 10 u. N. 11.

1913 Carter, H. R., Malaria in North Carolina. Public Health Reports. N. 156. Washington.

1912 Castellani, A., Note on certain cell inclusions. The Journ. of Trop. Med. and Hyg. 2. Dez.

1922 Castelli, A., Sulla divisione delle forme anulari dei parassiti Malarici. Annali d'Igiene. B. 23. N. 4.

1922 Catanei, A., Morphologie des Plasmodium dans un accès mortel de paludisme. Bull. Soc. Path. Exot. B. 15. N. 2.

1920 CAZENEUVE, H. S., Le Paludisme indigène de Lanester près de Lorient. Bull. Soc. Path. Exot. B. 13. N. 6.
1891 CELLI, A. und SANFELICE, F., Über die Parasiten des roten Blutkörperchens im Menschen und in Tieren. „Fortschritte der Medizin". N. 13. 1. Juli.
1920 CHALMERS, A. J. & ARCHIBALD, R. G., The „Tenue" Phase of *Plasmodium vivax* (GRASSI u. FELETTI 1890). Jl. Trop. Med. and Hyg. N. 3.
1906 CHATTERJEE, G. C., Two cases of multiple infection. The Lancet. II. N. 4330.
1922 CHIMISSO, L., Su un plasmodio della Malaria di scimmia (Macacus rhesus). Haematologica. B. 3. H. 1.
1915 CLELAND, J. B., Malaria in New South Wales. Med. Jl. of Australia. N. 14. S. 316.
1913 O'CONNEL, M. D., The Meteorology of Malaria. Jl. Trop. Med. and Hyg. 1. Sept. V. 16.
1918 CRAGG, F. W. and NAIDU, G. K., A case of malaria showing atypical parasites. Ind. Jl. of med. Res. S. 458.
1906 CRAIG, CH. F., Observations upon Malaria. Philipp. Jl. of Sc. S. 525. V. 1.
1909 Derselbe, The classification of the malaria plasmodia. Boston med. surg. journ. 27. Mai.
1910 Derselbe, The sexual forms of the malarial plasmodia occuring in the blood of man. Arch. intern. med. 15. April.
1914 Derselbe, New varieties and species of Malaria Plasmodia. Jl. of Parasit. Dez. N. 2. S. 85.
1921 Derselbe, The Classification and differential diagnosis of the aestivo-autumnal Malaria Plasmodia. Am. Jl. Trop. Med. B. 1. N. 2. S. 57.
1908 CROPPER, J. J., Phenomenal abundance of parasites in the peripherical circulation of a fatal case of pernicious malaria. Jl. Trop. Med. and Hyg. 16. März und Lancet 4. Juli.
1921 DARLING, S. T., The Tertian Characters of Quotidian Aestivo-Autumnal-Fever. Jl. Trop. Med. V. I. N. 6.
1908 DEEKS, W. E., Clinical observations on Malaria on the isthmus of Panama. Med. Rec. 21. XI.
1917 DELANOË, P., Sur les altérations des globules parasités par les hématozoaires du paludisme. Bull. Soc. Path. Exot. N. 7.
1921 DOERR, R. und KIRSCHNER, L., Zur Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr. B. 92. H. 2.
1919 ELSNER, G., Zur Erklärung der Tertianafälle nach Tropikainfektion. Gegen die Annahme der Einheitlichkeit der Malariaparsiten. B. kl. W. N. 17.
1914 EMIN, AHMED, Une variété nouvelle du parasite de Laveran. Bull. Soc. Path. Exot. N. 5.
1917 ESPINOSA-TAMAYO, L., Über die pathologische Geographie von Ekuador. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. B. 21. N. 17. S. 285.
1921 EUGLING, M., Über Malariabekämpfung usw. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. Beih. 1. B. 25.
1898 EWING, JAMES, Comparative Morphology of Malarial Plasmodia. Medic. News. V. 73. N. 25.
1901 Derselbe, Malarial Parasitology. Journal of Experimental Medicine. N. 5. S. 429—491.
1913 EZDORF, R. H. VON, Malarial Fevers: Prevalence and geographic Distribution in Alabama. Public Health Reports. N. 108. Washington.
1914 Derselbe, Malarial Fevers prevalence and geographic distribution in Arkansas. Public Health Reports, Januar. Washington.
1914 Derselbe, Malarial Febers Prevalence and geographic distribution in South Carolina, Georgia and Florida. Public Health Reports, März.
1914 Derselbe, Prevention of Malaria, Suggestions on how to screen the home to keep out effectively the mosquitoes which spread the disease. Ebenda. N. 170.
1915 Derselbe, Malaria in the United States. Its Prevalence and geographic Distribution. Ebda. V. 30.
1912 FACCIOLA, Sul Parassita dell' infezione malarica. Ricerche ematoscopiche. Il Morgagni. N. 7.
1908 FEISTMANTEL, Sanitäre Verhältnisse in Persien. Wiener klin. Wochenschr. N. 10.
1908 FLU, D. C., Untersuchungen über Affenmalaria. Arch. f. Protistenk. B. XII. S. 323.
1918 FORSCHBACH & PYSZKOWSKI, Mischinfektionen mit Tropika und Tertiana? D. m. W. N. 9.
1898 GAUTIER, E., Malariastudien im Kaukasus. Ztschr. f. Hyg. u. Infekt. B. 28. S. 439—479.
1902 VAN GORKOM, W. J., De uniteit von het malariaparasiet. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Ind. S. 692.
1920 GRASSI, B., Relazione sull' andamento dell' infezione malarica a Fiumicino con considerazioni sull' epidemiologia e sull' polimorfisimo dei parassiti malarici. Ann. d'ig. Jg. 30. Suppl. S. 3—79.

1905 Gros, H., Sur l'unité des hématozoaires du paludisme. C. R. d. l. Soc. S. 80.
1918 Derselbe, L'unité des protozoaires du paludisme. Bull. Soc. Path. Exot. S. 624.
1920 Härle, Ärztliche Erfahrungen aus einer siebenjährigen Arbeit in Mesopotamien. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. H. 10.
1909 Harrison, W. S., On the cause of relapsing in malaria. Jl. of Army med. Corps. N. 6.
1917 Heinrich, Mischinfektionen und Latenzerscheinungen bei Malaria. W. kl. W. N. 42.
1919 Herms, W. B., What shall we do with our Information concerning Malaria in California? Mthly. Bull. California State. Bd. Health, Sacramento. V. 15. N. 6.
1918 Heyden, H. N. van der, De Malaria te Telok Betong. Meded. v. d. Burgerl. Geneesk. Dienst in Nederl.-Indië. N. 4.
1907 Hilst-Karseweg, van der, J., Parthenogenesis der Makrogameten by residief van Malaria Tertiana. Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië. Deel. 47.
1909 Hoffmann, G., Tertianrezidiv nach Malaria tropica. Sonderabdr. d. deutsch. Med. Woch. N. 11.
1922 Hornus, P., Note sur les formes atypiques de *Plasmodium praecox*. Arch. Inst. Pasteur de l'Afrique du Nord. B. 2. N. 2.
1921 Jackson, Th. W., Public Health in the dominican Republic. Am. Jl. trop. Med. N. 6.
1911 James, H. M., The aestivo-autumnal parasite. Jl. of trop. med. a. hyg. 1. Juli.
1919 James, S. P., Malaria contracted in England. Trans. Soc. Trop. Med. a. Hyg. B. 12. N. 3.
1915 Jamieson, S., Malaria arising in a non-malarial District. Med. Jl. of Australia. Febr. N. 8.
1895 Jancsó und Rosenberger, Blutuntersuchungen der im Jahre 1894 vorgekommenen Malariafälle usw. Deutsch. Arch. f. klin. Med. LVII. H. 5 u. 6. S. 449.
1904 Kanellis, S., Quelques mots sur l'étiologie du paludisme. Rev. méd. de l'Afrique du Nord. 7.
1909 Kiewiet de Jonge, G. W., Over gemengde Malariainfecties. Geneesk. Tijdsch. Ned. Ind. 49.
1904 Kinoshita, K., Über den Quartanaparasiten in Formosa (Chingoi Jji. Shimpo). Neue Nachrichten d. in- u. ausländ. Medizin. N. 571. Januar. S. 7.
1919 Knowles, R., Notes on a monkey Plasmodium and on some experiments in Malaria. Indian Jl. of Med. Res. B. 7. N. 1.
1904 Koubassoff, Du microbe de febris quartana. La gazette méd. de la Sibérie. N. 15 (Ref.)
1923 Kudicke, R., Die Blutprotozoen und ihre nächsten Verwandten. Handb. d. Tropenkrankh. B. 4. Leipzig, Verlag Ambr. Barth.
1917 Lagriffoul, A. & Picard, F., Remarques sur la paludisme dans la XVI. région. Cas autochtone à *Plasmodium praecox*. Bull. Soc. Path. Exot. N. 10.
1914 Laveran, Unicité du paludisme. Discussion. Ebenda. N. 7.
1918 Lawson, M. R., Aestivo-autumnal Malaria. The extracellular relation of the crescent bodies to the red corpuscule and their method of securing attachment. Jl. exper. Med. B. 27. N. 6.
1920 Dieselbe, Crescentic bodies in aestivo-autumnal Malaria; their migration and attachment to the surface of the red corpuscule. Ebenda. B. 31. N. 2.
1917 Leger, M., Le Paludisme à la Guyane Française: Index endémiques des diverses localités. Bull. Soc. Path. Exot. V. 10. N. 8.
1922 Derselbe, Plasmodium d'un Singe de la Guinée française *Cercopithecus campbelli* Wath. C. R. Biol. B. 86. N. 15. S. 837.
1922 Leger, M. et Bédier, E.. Considerations sur la morphologie du Plasmod. praecox à propos d'un cas d'accés pernicieux. Bull. Soc. Path. Exot. Nr. 10.
1921 Leone, Raffaeli, Sul mecanismo patogenetico della perniciosa malarica. Rif. med. N. 17.
1900 Lewkowicz, X., Zur Biologie der Malariaparasiten. W. kl. W. S. 207 u. 233.
1897 Mac Callum, W. G., On the flagellated form of the malaria parasite. Lancet. N. 13. S. 1240.
1894 Manson, P., On the nature and the significance of the crescentic and flagellated bodies in malarial blood. Brit. med. Jl. 8. Dez. S. 1306.
1923 Maplestone, P. A., Malaria in Australie. Annals Trop. Med. and Parasitology. B. XVII. N. 2.
1921 Marchoux, E., Le paludisme en Corse y est fonction de la misère. Bull. Soc. Path. Exot. N. 10.
1922 Derselbe, Multiplicité des races dans les trois formes de parasites du paludisme. Ebenda. N. 2.
1920 Martini, E., Kritische Betrachtungen zur Lehre von der Einheit der Malariaerreger. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. B. 24. N. 11.
1916 Marzinowski, De différentes espèces du parasite de la malaria. Ann. l'Inst. Past. B. 30.
1914 Mathis, C., Epidémie de paludisme ayant dans la Province de Sontay durant l'Eté de 1913. Bull. Soc. Path. Exot. B. 7. N. 5.

1900 MAURER, G., D. Tüpfelung d. Wirtszelle d. Tertianparasiten. Centralbl. f. Bakt. XXVIII. N. 4/5.
1901 Derselbe, Die Malariaparasiten. Münch. med. Woch. N. 9. S. 337.
1902 Derselbe, Die Malaria perniciosa. Centralbl. f. Bakt. XXXII. N. 10.
1908 MAYER, MARTIN, Über Malariaparasiten bei Affen. Arch. f. Protistenk. B. XII. S. 314.
1922 MEDINA, J. R., Lucha antipaludica. Demonstracion de sa necesidad y sa posibilitad en Venezuela. Gaceta medica de Caracas. V. 24. N. 24.
1917 MELLO, F. DE, Y a-t-il une nouvelle espèce de plasmodie malarienne à Gôa. Bol. Ger. Med. e Farmatica. Nova-Gôa. V. 4. N. 4.
1913 MERZ, H. F. und BLÜML, M., Schizogonie der Makrogameten von Tertianaparasiten. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië. Dl. XLVIII. Afl. 2. S. 194.
1920 MESNIL, F. & ROUBAUD, E., Essais d'Inoculation du Paludisme au Chimpanzé. Ann. Inst. Pasteur. B. 34. S. 466.
1901 MOORE, J. T., Flagellated Malarial Parasite. Observations upon its structures. The New York Medical Jl. 3. VIII.
1921 MÜHLENS, P., Die Plasmodiden. Leipzig, Verlag Ambr. Barth.
1914 MUSGRAVE, W. E., WALKER, E. L., JACKSON, T. W., BANKS, C. S., VAZQUEZ, A., GUITIERRAZ, P., DALBURG, F. A., CONCEPCION, I., COX, S. L. and GUZMAN, A., Sanitary Survey of the San José Estate and adjacent Properties on Mindoro Island, Philippine Islands, with special Reference to the Epidemiology of Malaria. Philipp. Jl. of Sc. Sect. B. Fr. M. N. 2.
1909 NEEB, H. M., Parthenogenese der Makrogameten van de Tropicaparasit. Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië. Dl. XLIX.
1912 Derselbe, Merkwardige parasieten in een geval van Malaria tertiana. Ebenda. Dl. 52. Afl. 1.
1915 NICOLLE, CH., Le rôle des moustiques dans la transmission du paludisme suspecté en 1774. Bull. Soc. Path. Exot. S. 279.
1920 NOHER, M., Zur Frage der Mischinfektionen mit Tropika und Tertiana. B. kl. W. N. 4.
1920 NÖLLER, W., Neuere Ergebnisse der Hämoproteusforschung. Arch. f. Protistenk. B. XLI.
1922 Derselbe, Die wichtigsten parasitischen Protozoen. Verlag R. Schoetz.
1920 PEARSON, A., Some notes on fifteen years Experience of Malaria in the upper Congo. Jl. Trop. Med. and Hyg. V. 23. N. 14.
1914 PEPPER & MILLER, The Cultivation of the *Plasmodium falciparum* in vitro. Proc. Path. Soc. Philad. V. 16.
1919 PEZZI, C., La Malaria nell' ospedale militare „Mantegna" di Milano nell' anno 1918. — Policlinico. B. 26. N. 5—6.
1917 PIELSTICKER, F., Die Malaria in Rumänien und ihre Bekämpfung bis zum Jahre 1916. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. B. 21. N. 19.
1904 PITTALUGA, G., Partenogenesi dei gameti di una varietà de Laverania (etc.). Arch. de parasitologie I, VII. S. 389.
1905 Derselbe, Investigaciones y Estudios sobre el Paludisme en España. Madrid.
1920 PLEHN, A., Zur Lehre von der Einheit der Malariaerreger. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. Bd. 24. N. 8. Vgl. auch D. m. W. 1907.
1920 PONTANO, T., Über die monogene ungeschlechtliche Fortpflanzung der Makrogameten von *Plasmodium vivax* im menschlichen Blutstrom. Ebenda. B. 24. N. 12.
1921 PRATT-JOHNSON, J., The distribution of malaria in South Africa and a Mosquito survey of military areas. Jl. Trop. Med. a. Hyg. N. 4.
1921 Derselbe, The differential diagnosis of malarial parasites in thick blood smears. Ebenda. B. 24. N. 1.
1911 RAADT, O. L. E. DE, Über die Bewegung und Form der Tropikagameten. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Kr. B. XV. S. 377.
1920 REICHENOW, Über das Vorkommen der Malariaparasiten des Menschen bei den afrikanischen Menschenaffen. Centralbl. f. B., Paras. u. Infekt. H. 3.
1915 RINGENBACH, J. et GUYOMARG'H, Notes de Géographie médicale de la Section française de la Mission de délimitation Afrique équatoriale française. Cameroun en 1912—1913. Bull. Soc. Path. Exot. B. 18.
1917 RODHAIN, J. & BRANDEN, VAN DEN, Essais de transmission des parasites de la malaria à la roussette *(Cynonycteris straminea)*. Ebenda. B. 10. N. 8.

1911 ROWLEY-LAWSON, MARY, The aestivo-autumnal parasite: its sexual cycle in the circulating blood of man; with a description of the morphological and biological characteristic of the parasite. Jl. exper. med. V. XIII. N. 2.
1912 Dieselbe, The cause of malarial anemia, and the intravascular migrations of the malarial parasite. Arch. of intern. med. S. 420.
1913 Dieselbe, The extracellular relation of the malarial parasite to the corpuscle, and its method of securing attachment to the external surface of the red corpuscle. Jl. of exp. med. 17.
1914 Dieselbe, A Stage in the Migration of the adult Tertian Malarial Parasite. Evidence of the extracellular Relation of the Parasite to the red Corpuscle. Ebenda. N. 5.
1915 Dieselbe, Adult tertian malarial parasites attached to peripheral corpuscular mounds. The extracellular relation of the parasites to the red corpuscules. Ebenda. N. 21.
1913 RUGE, REINHOLD, Abschnitt: „Die Malariaparasiten" i. Handbuch v. KOLLE-WASSERMANN.
1896 SACHAROFF, N. A., Über den Entstehungsmodus der verschiedenen Varietäten der Malariaparasiten der unregelmäßigen s. ästivo-autumnalen Fieber. Centralbl. f. Bakt. XIX. N. 8.
1902 SCHAUDINN, F., Studien über krankheitserregende Protozoen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt. H. 2.
1899 SCHÜFFNER, W., Beitrag zur Kenntnis der Malaria. Dtsch. Arch. klin. Med. LXIV. S. 428.
1901 Derselbe, Zur Tüpfelung der roten Blutscheiben bei Febris intermittens tertiana. Ebenda. LI. H. 4. u. 5.
1901 SCHOO, Malaria in Nord-Holland. Weekbl. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. V. 4.
1922 SDRODOWSKI, P. und LINDTROP, G., Malaria im Gebiet von Lenkoran-Mughan bei Aserbeidshan. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. N. 8.
1919 SEYFARTH, C., Umwandlung der Malariaparasiten oder Mischinfektion? Centralbl. f. Bakt. B. 82. S. 7.
1920 Derselbe, Ätiologie der Malariakrankheiten. Med. Klinik. N. 34.
1922 SHATTUCK, G. CH., A Preliminary Survey of Tropical Diseases in Massachusetts. Am. Jl. trop. Med. N. 6.
1923 SCHULAMITE BEN-HAREL, Studies of Bird Maiaria in Relation to the Mechanism of Relapse. Amer. Jl. of Hyg. Vol. III. N. 6.
1914 SILBERSTEIN, MORITZ, Beobachtungen über die Entstehung von jungen Malariaparasiten. Centralbl. f. Bakt. Originale. XXXIV. N. 2 u. 3.
1919 SIMONS, H., Malaria-Erfahrungen u. kritische Studien üb. d. Unitarismus. B. kl. W. N. 43/44.
1922 SINTON, J. A., A simplified Method for the Cultivation of *Plasmodium falciparum* in Vitro. Indian Jl. of med. Res. V. X. N. 1. Juli.
1922 Derselbe, Further Remarks on a Clinical Method for the Cultivation of the subtertian Malaria Parasite in Vitro with a note on its use in Diagnosis. Ebenda. V. IX. N. 1.
1922 Derselbe, A Case of Malaria due to *Plasmodium tenue*. Ind. Jl. Med. Res. B. 10. N. 1.
1914 STEPHENS, J. W. W., A new Malaria parasite of man. Ann. of trop. med. a. parasitol. B. 8. N. 1.
1922 Derselbe, A new Malaria Parasite of Man. Ann. Trop. Med. a. Parasitology. V. 16. N. 4.
STRANSKY, E., Über das gegenseitige Verhalten des Malaria tertiana und tropica. Med. Klinik. V. 14. N. 13.
1913 SWELLENGREBEL, N. H., Schizogonie d. weiblichen Gametozyten v. *Laverania malariae.* Centralbl. f. Bakteriol. usw. Orig. B. 70. H. 3/4.
1915 Derselbe, Over de schizogonie van de quartanaparasiet *(Plasmodium malariae).* Geneesk. Tijdsch. v. d. Ned.-Ind. N. 1. S. 1.
1919 TÄNZER, E. und OSTERWALD, H., Anopheles und Malaria in Halle. Beih. z. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. B. 23. Beih. 2.
1906 THIROUX, A., De l'unité de l'hématozoaire du paludisme. C. R. de l'Acad. des Sc. Paris, 17. Okt.
1908 THIROUX, A. et D'ANFRÉVILLE, Le paludisme au Sénégal pendant les années 1905/1906. Paris.
1911 THOMSON, D., A research into the production, life and death of crescents in malignant tertian malaria in treated and untreated cases by an enumerative method. etc. Ann. of trop. med. a. paras. V. 5. N. 1.
1914 Derselbe, The Origin and Development of Gametes (Crescents). In malignant Tertian Malaria: Some Observations on Flagellation, etc. Ebenda. V. 8. N. 1.
1917 Derselbe, Notes on Malaria. Jl. Royal Army Med. Corps. B. 29.
1913 TRAUTMANN, A., Die Verbreitung der einheimischen Malaria in Deutschland in Vergangenheit und Gegenwart. München, Arch. f. Hygiene. B. 80. 1.—6. H.

1909 TSUZUKI, J., Über die Malaria in Japan. Malaria. B. I. H. 2.
1917 ULLMANN, B., Beobachtungen a. leb. Malaria-Plasmodien. VIRCHOW's Arch. f. Path. Anat. N. 1.
1922 VALENZUELA, A. J., Breve resumen sobre in patologia médica ecuatoria. Anales de la Soc. Médico-Quirurgica del Guayra. N. 14.
1918 WALTERHÖFER, Veränderungen an infizierten Erythrozyten bei Malaria tertiana und tropica. D. m. W. N. 39.
WHITEMORE, E. R., Observations on Bird Malaria and the Pathogenesis of Relapse in Human Malaria. Bull. Johns Hopkins Hosp. V. 29. N. 325.
1919 WOERNER, HANS, Dualismus oder Unität in der Malariaätiologie. D. m. W. N. 7.
1905 ZAMMIT, THEM and SCICLUNA, G. CARNUANA, Intermittent fever in Malta. Brit. med. Jl. N. 2309.
1896 ZIEMANN, H., Über Blut-Pa. heimischer trop. Malaria. Centralbl. f. Bakt. usw. XX. N. 18/19.
1897 Derselbe, Zur Morphologie der Malaria-Pa. Ebenda. B. 21. N. 17/18.
1898 Derselbe, D. m. W. N. 8.
1898 Derselbe, Über Malaria- und andere Blutparasiten. Jena, Gustav Fischer.
1902 Derselbe, Über Malaria einst und jetzt i. d. Marschen. D. Mediz. Zeit. 77/78.
1907 Derselbe, Zur Frage der Arteinheit des Malariaparasiten. D. m. W. N. 46.
1914 Derselbe, Über eigenartige Malariaparasiten. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. B. 78.

Literatur über Entwicklung des Malariaparasiten in der Mücke (einschließlich Übertragungsversuche durch Mücken) (vgl. ferner unter Mücken und Epidemiologie).

1903 ADIE, A note on Anopheles fuliginosus and sporozoits. Ind. Med. Gaz. Juli.
1899 BASTIANELLI, G. e BIGNAMI, A., Sullo sviluppo dei parassiti della terzana nell' „Anopheles claviger". Ann. d'ig. sperim. IX.
1896 BIGNAMI, A., Le ipotesi sulla biologia dei parassiti malarici fuori dell' uomo. Policl. 15. Juli.
1899 BIGNAMI, A. e BASTIANELLI, Sullo sviluppo dei parassiti della terzana nell' Anopheles claviger. Atti Soc. per gli studi della malaria. 22 S.
1916 BRUG, S. L., Die schwarzen Sporen („black spores") bei der Malariainfektion im Mückenkörper. Arch. f. Protistenkunde. B. 36. S. 188.
1901 CHATTERJEE, BOPAL CHANDER, Parasites in Anopheles. Ind. Med. Gaz. S. 371.
1911 CHRISTOPHERS, Scientif. Mem. of Gov. of. India.
1901 DANIELS, Report to the Malaria-Committee 1899—1900. Royal Society.
1898 DIONISI, A., Sulla biologia dei parassiti malarici nell' ambiente. Policlinico.
1901 FEARNSIDE, C. F., The inoculation of malaria by Anopheles. Brit. med. Jl. N. 2124.
1904 GALLI-VALERIO, B., 1. Sur la présence d'oocystes chez Anopheles lutzi, Theobald. Centralbl. f. Bakt. etc. B. XXXV. N. 1.
1901 GRASSI's Spezialarbeiten vgl. in seiner Monographie. „Die Malaria". (Vgl. Monographien.)
1921 Derselbe, L'anofele puo propagare la malaria anche direttamente? Atti d. R. accad. naz. dei Lincei, Rendiconti. B. 30. H. 1.
1898 GRASSI, B., BASTIANELLI, G. e BIGNAMI, A., Coltivazione delle semilune malariche dell' uome nell' Anopheles claviger Faber. Rend. della R. Accad. dei Lincei. VII. Ser. 5a.
1899 Dieselben, Ulteriori ricerche sul ciclo dei parassiti malarici umani nel corpo del zanzarone. Ebenda. Ser. 6. V. VIII. 1. Sem. S. 8.
1899 Dieselben, Ulteriori ricerche sulla malaria. Ebenda. Ser. 5. Vol. VIII.
1899 Dieselben, Ciclo evolutivo delle semilune nell' Anopheles claviger ed altri studi sulla malaria dall' ottobre 1898 al maggio 1899. Atti Soc. per gli studi della malaria. Vol. I. S. 14.
1899 Dieselben, Resoconto degli studi fatti sulla malaria durante il mese di Gennaio. Rendic. R. Accad. Lincei Roma. Ser. 5. V. VIII.
1898 GRASSI e DIONISI, Il ciclo evolutivo degli emosporidi. Ebenda. V. VII. S. 50.
1904 JANCSÓ, N., Zur Frage der Infektion der Anopheles claviger mit Malariaparasiten bei niederer Temperatur. Centralbl. f. Bakt. B. 36. S. 624.
1905 Derselbe, Der Einfluß der Temperatur auf die geschlechtliche Generationsentwicklung der Malariaparasiten und auf die experimentelle Malariaerkrankung. Ebenda. H. 6. S. 650.
1921 Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über die die Malariainfektion des Anopheles und des Menschen beeinflussenden Umstände. Beih. z. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. B. 25. Beih. 2.

1902 Johnson, H. P., A new sporozoan parasite of Anopheles. Medical Res. V. VII, 2.
1917 King, W. W., The effect of cold upon Malaria parasites in the Mosquito host. Jl. of exp. Med. B. 25. S. 459.
1918 Derselbe, Natural malaria infection in anopheles mosquitoes. Americ. Jl. of trop. med. B. 1. N. 1.
1899 Koch, R., Über d. Entwicklung d. Malariaparasiten. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr. Bd. 32.
1897 Mac Callum, On the flagellate form of the malarial parasite. Lancet. 13. XI.
1896 Manson, P., On the life-history of the malarial germ outside the human body. Brit. m. Jl. 14. III.
1896 Derselbe, Hypotheses as to life-history of the malarial parasite outside of the human body. Lancet. Dec. 12. S. 1715.
1898 Derselbe, Surgeon-Major Ronald Ross' recent investigations on the mosquito malaria-theory. Brit. Med. Jl. V. I. S. 1575—1577.
1900 Derselbe, Experimental proof of the mosquito-malaria-theory. The Lancet. S. 923.
1905 Martirano, Fr., Anopheles claviger, Wirt eines Distomum. Centralbl. f. Bakt. XXX. N. 23.
1920 Mayer, Martin, Über die Wanderung der Malariasichelkeime in den Stechmücken und die Möglichkeit ihrer Überwinterung in diesen. Med. Kl. N. 50.
1922 Mayne, B., How long does a Mosquito retain Malaria Parasites? Public Health Rep. Bd. 37. N. 18.
1917 Mitzmain, M., The Malaria Parasite in the Mosquito. The Effects of Low Temperature and other Factors on its Development. Public Health Rep. V. 32. N. 36.
1921 Mühlens, P., Beobachtungen über das Verhalten der Malariaparasiten in der Anophelesmücke. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. B. 25. H. 2.
1900 Rees, D. C., Experimental proof of the malaria-mosquito theory. Brit. med. lJ. Oct. 6.
1911 Ross, R., Prevention of Malaria. Vgl. daselbst die übrige Literatur v. Ross.
1918 Roubaud, E., Disparition du pouvoir infectant chez l'Anophèle paludéen en cours de l'hibernation. C. R. Acad. Science. B. 166.
1918 Derselbe, Recherches sur la transmission du paludisme par les anophèles français de régions non palustres. Ann. Inst. Past. V. 32. N. 9.
1900 Sambon and Low, On the resting position of Anopheles. Brit. med. Jl. 20. Oct.
1904 Schaudinn, F., Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosomen und Spirochäten. Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt. B. XX. H. 3.
Sergent, Ed. et Et., Sur la structure fine des sporozoites de *Plasmodium relictum* Grassi et Feletti (Proteosoma). C. R. Acad. Sci. T. C XLVII. N. 8. 1.
1918 Dieselben, Disparition de la virulence du *Plasmodium relictum* chez le Moustique après plusieurs mois d'hibernation. Bull. Soc. Path. Exot. B. 11.
1919 Sergent, Et., Le *Plasmodium relictum*, agent pathogène du paludisme des oiseaux, ne donne pas une maladie mortelle au moustique transmetteur. Ebenda. B. 12.
1901 Schoo, H. J. M., Over Malaria. Weekblad Nederlandsch Tijdschr. v. Geneesk. N. 24.
1901 Derselbe, Welche Temperatur ist für die Amphigonie des *Plasmodium vivax* nötig? Ebenda.
1901 Derselbe, Malaria in Crommenie. Ebenda. N. 10. I. T.
1902 Schüffner, W., Die Beziehungen der Malariaparasiten zu Mensch und Mücke an der Ostküste Sumatras. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. XLI. S. 89.
1922 Derselbe, Neuere Malariaforschungen in Niederländisch-Indien. Tagung d. Dtsch. Trop. Med.-Ges. 17.—19. Aug. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg.
1899 Thayer, W. S., Recent investigations upon malaria. Medical News. Vol. LXXIV. N. 20.
1901 Thompson, J. C., The prevalence of mosquitos and malaria in Hongkong. Jl. trop. Med. 15. I.
1922 Walch, E., Au sujet de la structure des oocystes des Plasmodies du paludisme. C. R. du 4. Congrès de la „Far Eastern Association of Tropical Mecidine".
1922 Derselbe, Sur les „Black spores et autres corps chitinisés dans les Anophèles". Ebenda.
1921 Wenyon, The incidence and aetiology of malaria in Macedonia. Jo. of the roy. amy med. Corps. Bd. 37, S. 265.
1898 Ziemann, H., Kurze Bemerkungen über die Theorie der Malariaübertragung durch Mosquitos und über Geißelformen bei Blutkörperparasiten. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. H. 6.
1900 Derselbe, Über die Beziehungen der Moskitos zu den Malariaparasiten in Kamerun. D. m. W. 25, 40.
1900 Derselbe, Zweiter Bericht üb. d. Malaria u. Moskitos an d. Westküste Afrikas. Ebenda. 47/48.

Literatur über künstliche Weiterentwicklung der Malariaparasiten.

1911 BASS, C. C., A new conception of immunity, its application to the cultivation of protozoa and bacteria from the blood and to blood and to therapeutic measures. Jl. Am. M. Ass. S. 1543.
1911 Derselbe, On the cultivation of malarial parasites in vitro by preventing the development in the human blood employed. Journ. Trop. Med. and Hyg. Bd. 14. N. 22 vom 15. November.
1912 Derselbe, Successful Cultivation of Malarial Plasmodia. Journ. Am. Med. Ass. 21. September.
1912 BASS, C., C. and JOHNS, F. M., The cultivation of Malarial Plasmodia (*Plasm. vivax* and *Plasm. falciparum*) in vitro. Jo. Experim. Med. 1912. B. 16. S. 367.
1914 BASS, C. C., Cultivation of Malarial Plasmodia in vitro. Amer. Jl. Trop. Dis. and Prevent. Med. Vol. 1. N. 8.
1922 Derselbe, Studies on Inoculation of Experimental Animals with Malaria. Amer. Jl. Trop. Med. Baltimore. B. 2. N. 2. S. 107.
1919 CHAMBELLAND, M., Culture de l'hématozoaire du paludisme. La Presse médicale. N. 78.
1891 CORONADO, T. V., Chron. méd. quar. de la Habana. B. 17. S. 280. 1893. B. 19. S. 374.
1907 CRAIG, C. F., in OSLER, W. and MC CRAE, T., A System of Medicine. London. B. 1. S. 408.
1913 GURKO, A. G. und HAMBURGER, J., Zur Frage über die Kultur des Plasmodiums der tropischen Malaria nach BASS und JOHNS. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.
1913 LAVINDER, C. H., A Note on the Cultivation of Malarial Plasmodia after the Method of BASS and JOHNS. Jl. Am. Med. Ass. B. 60. N. 1.
1915—1919 MC LAY, KENNETH, Malaria in Macedonia. Pt. 3. Haematological investigations on Malaria in Macedonia. Jl. Roy. Army Med. Corps. B. 38. N. 2.
1914 LEVI DELLA VIDA (Ref. Malaria e Malattie 1914. Fasc. II. S. 144).
1914 MARTINI, E., Über die Entwicklung von Malariaparasiten im BASS'schen Nährboden. Centralbl. Bakt., Parasitenk. u. Infektionskrankh. B. 74. H. 3/4.
1914 NOCHT, B., Bemerkung zu der Arbeit von Prof. ZIEMANN: „Weiteres über die Züchtung der Malariaparasiten und der Piroplasmen in vitro". Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. B. 18. H. 3, 5.
1913 JOUKOFF, N. M., Culture du Parasite de la Malaria. Compt. Rend. Soc. Biol. B. 74. N. 3.
1914 PEPPER, O. H., PERRY and MILLER, T. GRIER, The cultivation of the *Plasmodium falciparum* in vitro. Proc. of the Path. Soc. of Philadelphia. V. 16. S. 79.
1914 PEREKROPOFF, G. J., Über Kulturen der Plasmodien des tropischen Fiebers *(Malaria tropica)*. Arch. f. Protistenkunde. V. 35. N. 2. S. 139.
1914 PITSCHUGIN, P. J., Kultivierungsversuche mit *Plasmodium vivax* nach der Methode von BASS. Centralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Orig. B. 73. H. 6. S. 373.
1890 PLEHN, F., Malariastudien. Berlin.
1913 SCHUKOW, N. M., Über die Kulturen des Malariaparasiten. Med. Obosrenie. S. 148.
SERGENT, EDM. et ET., BÉGUET, M. u. PLANTIER, A., Sur la Culture „in Vitro" du Parasite du Paludisme. D'après la Méthode de BASS. Société de biologie. Séance du 25 Oct.
1912 THOMSON and MC LELLAN, The Cultivation of one Generation of Malarial Parasites in vitro. By BASS's Method. Ann. Trop. Med. a. Parasit. B. 16. N. 4.
1913 THOMSON, J. G. u. FANTHAM, H. B., The Cultivation of one generation of benign malarial parasites. Annal. of Trop. med. a. parasitology. S. 153.
1898 ZIEMANN, Über Malaria- und andere Blutparasiten usw. G. Fischer, Jena.
1913 Derselbe, Über künstliche Weiterentwicklung des Tertianmalaria-Pa. D. m. W. 6, 8.
1913 Derselbe, Über die BASS'sche Kultur der Malariaparasiten in vitro und die daraus sich ergebenden Resultate. Centralbl. f. Bakt. Originale. B. 67.
1913 Derselbe, Über die Kultur der Malariaparasiten und der Piroplasmen *(Piroplasma canis)* in vitro. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. B. 17.
1914 Derselbe, Weiteres über die Züchtung der Malariaparasiten und der Piroplasmen *(Piroplasma canis)* in vitro. Ebenda. B. 18. N. 3 u. 4.

V. Malariamücken (Anophelinen).

Ehe wir zur näheren Beschreibung der Malaria gehen, sei eine kurze, rein auf die praktischen Bedürfnisse des Mediziners zugeschnittene Be-

schreibung der Mücken gegeben, da die ganze Malariaepidemiologie zum großen Teil auf der Mückenbiologie beruht, und wir hier ja eine in sich abgeschlossene Malariaarbeit liefern wollen (vgl. im übrigen EYSELL Bd. I dieses Handbuchs und vor allem E. MARTINI [1921] u. [1923]).

Zunächst sei auf Figg. 14, 15, 17, 18 verwiesen (sämtlich nach E. MARTINI), um dem Anfänger die **Unterscheidung von Mücken und einigen mückenähnlichen, oft mit wirklichen Mücken (Fig. 16 u. 19) verwechselten Dipteren** zu erleichtern.

Fig. 14.



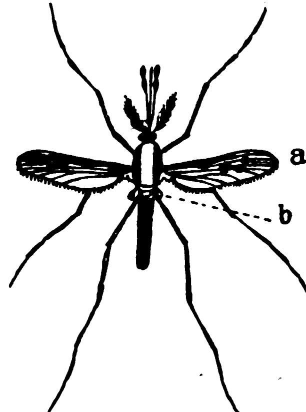
Gallwespe. 2 ×.
a = Vorder-, b = Hinterflügel.

Fig. 15.



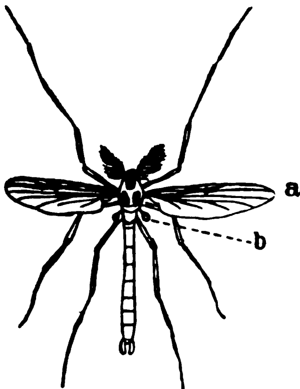
Mückenähnlicher Glasflügler *(Sesiidae)*. 2 ×.
a = Vorder-, b = Hinterflügel.

Fig. 16.



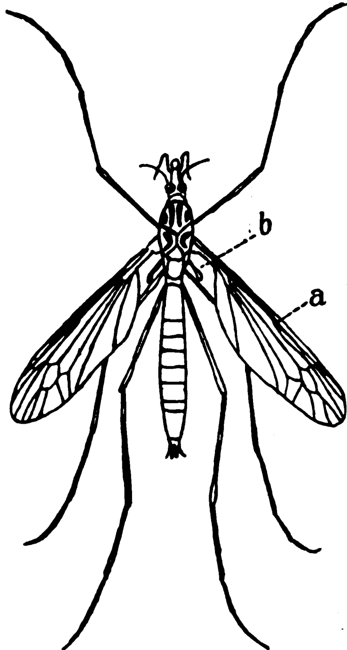
***Anopheles* ♂.** 2 ×.
a = Vorderflügel,
b = Schwinger.

Fig. 17.



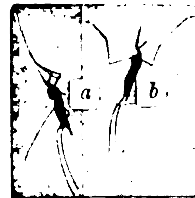
Zuckmücke *(Chironomidae)*.
2 ×.
a = Vorderflügel,
b = Schwinger.

Fig. 18.



Wiesenschnake *(Tipulidae)*. 2 ×.
a = Vorderflügel, b = Schwinger.

Fig. 19.



***An. maculipennis* ♀**
in natürlicher Größe.
a = an der Wand sitzend,
b = in Spinnengewebe.

Aus: Beiheft 1 zum Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg., Bd. 24, 1920. Nach E. MARTINI.

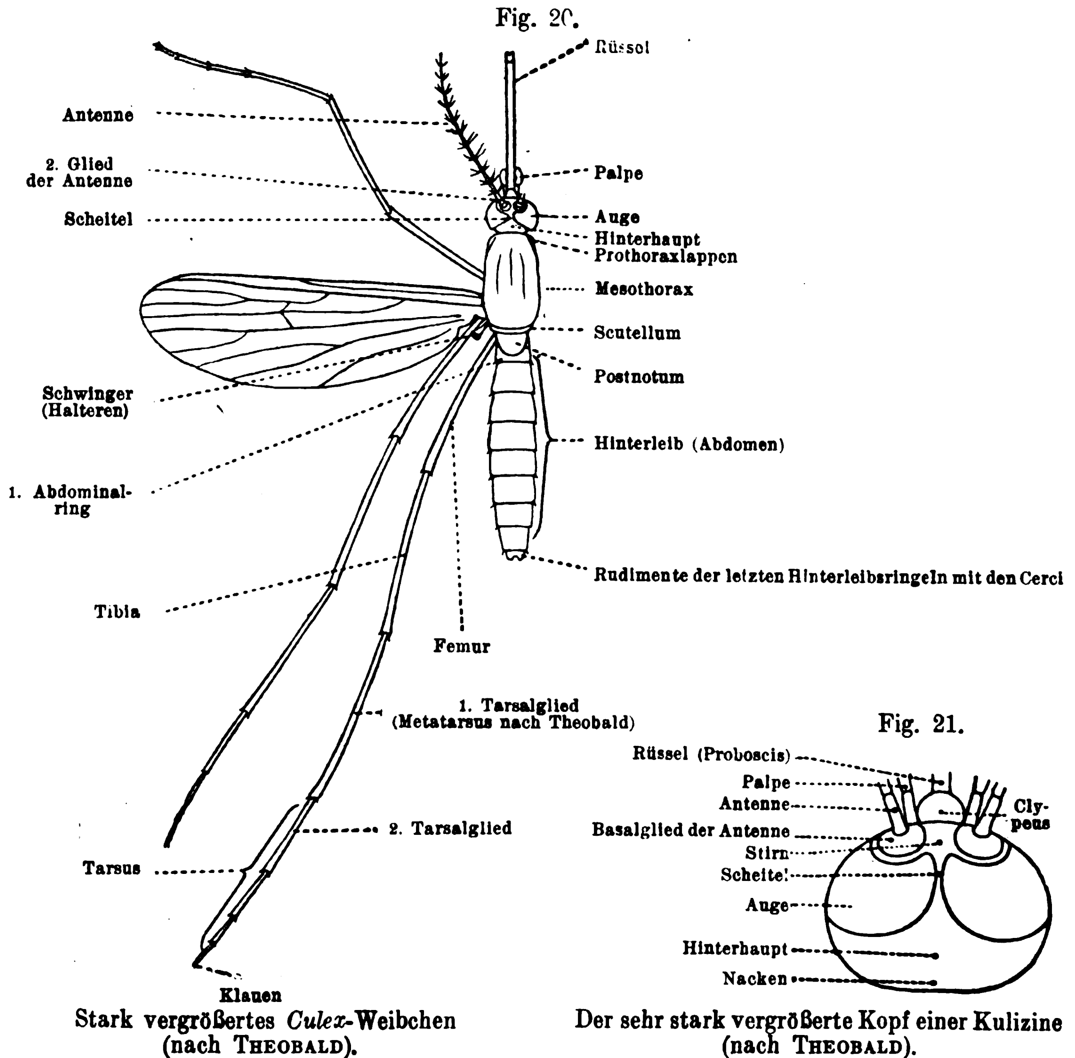
A. Morphologie der Mücken.

Wir unterscheiden bei Untersuchung mit der Lupe (Fig. 20):

1. den Kopf mit dem dünnen Halse,
2. den Thorax,
3. Abdomen.

1. **Am Kopfe** unterscheiden wir:

a) die großen fazettierten Augen,
b) den Stechrüssel (Proboscis),
c) die beiden, innen hohlen Palpen (oder Taster), je seitlich vom Stechrüssel (s. a. Fig. 28 unten).
d) die Antennen (Fühler), je seitlich von den Palpen, Sitz der Gehör- und Geruchsempfindungen (vgl. BAI KAILERS CHANDRA, Proceedings, Simla, 1912).



Stark vergrößertes *Culex*-Weibchen (nach THEOBALD).

Der sehr stark vergrößerte Kopf einer Kulizine (nach THEOBALD).

Die Antennen sind bei den Kuliziden-Männchen federartig, beim Weibchen borstenartig, und bei beiden 15gliedrig.

Über **Kuliziden** und **Kulizinen** vgl. unter „Stellung der Mücken im zoolog. System".

Der Kopf ist besetzt mit Haaren bzw. Schuppen, die für die Unterscheidung der einzelnen Spezies wichtig sind.

Der ziemlich kompliziert gebaute **Stechrüssel** (vgl. Fig. 22 u. 23 mit Erklärungen) besteht aus

α) Labium (Unterlippe), einer halbringförmig gekrümmten, nach oben offenen Hohlrinne, die nur als Scheide für den eigentlichen Stechrüssel dient, also beim

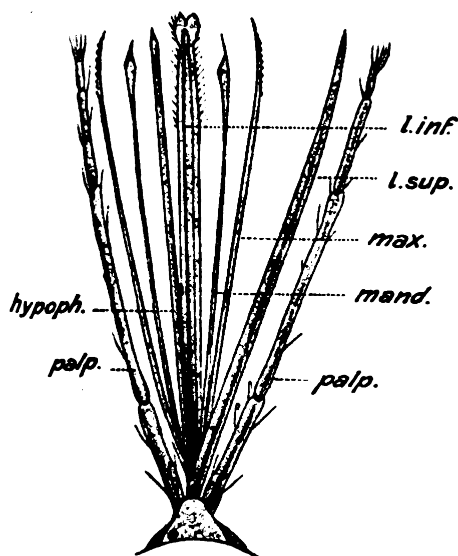
Stechen nicht mit in die Haut gelangt, sondern immer mehr nach hinten einknickt, je tiefer der eigentliche Stechrüssel in die Haut eindringt, vgl. Fig. 25. Die Unterlippe ist am vorderen Ende mit zwei seitlichen Labellen ausgestattet, zwischen denen sich das Züngelchen befindet. Diese gleichen den Fingern der Hand, durch die der zum Stoß bereite Billardstab geleitet wird.

β) Der eigentliche Stechrüssel, ein Bündel stiletartiger, vorn sich dicht zusammenlegender nadel- bzw. sägeartiger Organe, bestehend aus:

Labrum oder Oberlippe mit vorn schräg abgeschnittener Spitze, zu vergleichen einer nach unten schmalaufgeschlitzten Hohlrinne. (Ihre innere Lamelle wird auch [nach E. Martini inkorrekt] als Epipharynx bezeichnet und dann nur die äußere Lamelle als Labrum und die ganze Hohlnadel als Labrum-Epipharynx.)

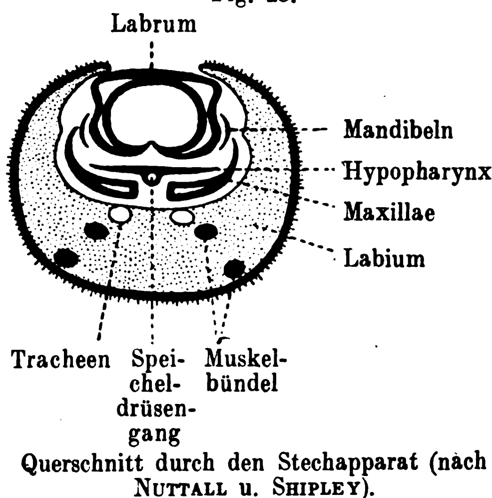
Hypopharynx, unmittelbar unter dem Labrum befindlich, es vollkommen abschließend und mit ihm einen Schlauch bildend, der im Pharynx endigt (vgl. Fig. 25). Durch den Hypopharynx

Fig. 22.



Stechapparat des ♀ Anopheles.

Fig. 23.



Querschnitt durch den Stechapparat (nach Nuttall u. Shipley).

oder die Zunge gelangt beim Stich zuerst der Speichel der Mücke mit den Malariakeimen aus dem Speicheldrüsengange (Fig. 23) in die menschliche Haut, wo durch den Reiz ein vermehrter Blutzufluß entsteht. Erst hierauf erfolgt das Blutsaugen.

Seitlich vom Hypopharynx befindet sich

je eine Mandibel oder Oberkiefer, ganz dünne Klingen, endend mit einer leicht gezackten Verbreiterung (Fig. 22);

je eine Maxilla oder Unterkiefer mit scharfer, sägeartiger Spitze. Durch Mandibeln und Maxillen arbeitet sich der Moskitorüssel in die Haut hinein. Die Bezeichnung Mandibula und Maxilla ist also bei den Mücken nicht wie beim Menschen.

Die Schwingungen des Stechrüssels sollen auch die musikalischen Geräusche der Mücken bedingen, was jedoch nach E. Martini unwahrscheinlich ist.

2. **Thorax**, eingeteilt in:

Pro-, Mesothorax mit Mesophragma (nach Grünberg fälschlicherweise von Theobald Metathorax genannt, da es noch zum Mesothorax gehört). Angeheftet an den Thorax sind

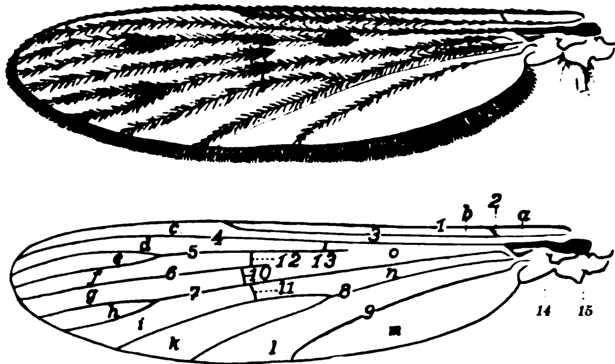
a) das Schildchen (Scutellum), befindet sich zwischen Mesothorax und Mesophragma, vgl. Fig. 20. Schuppung und Härchen sind, wie am Kopf, bei den einzelnen Arten wieder verschieden, ebenso die Aderung und Beschuppung der seitlich angesetzten

b) 2 Flügel. Die meistens in der Längsrichtung verlaufenden Adern werden von vorn nach hinten gezählt (Fig. 24). Die 2., 4. und 5. Ader sind bei den Kulizinen stets gegabelt, zum Unterschiede von vielen mückenartigen Fliegen, die keine Gabelung, bzw. nur an der 3. und 4. Ader, aufweisen.

Wir unterscheiden den geraden, steifen, dickeren, vorderen Rand und einen schmäleren, hinteren, feineren mit Incisura axillaris am Flügelansatz.

Aus der verschlechterten Beschaffenheit der Flügel kann man auch Schlüsse auf das ungefähre Alter der Mücken ziehen. CHRISTOPHERS teilte die An., je nach der Beschaffenheit der Flügel,

Fig. 24.



Die Flügeladern und -zellen der Anophelesmücken. 14 × natürl. Größe *(Sicora pinx.)*

1 Kosta, 2 Schulterquerader, 3 Subkosta, 4 Radius I, 5 Radius II, III, 6 Radius IV, V (5 + 6 = Sector radii), 7 Media, 8 Kubitus, 9 Analis, 10 u. 11 Queradern, 12 Ursprung von 6, 13 Ursprung des Sector radii, 14 Alula, 15 Squama. *a* Humeralzelle (Wurzelzelle), *b* Kostalzelle, *c* Subkostalzelle, *d* Marginalzelle, *e* Marginalzelle II, *f* Submarginalzelle, *g* 1. Hinterrandzelle, *h* 2. Hinterrandzelle, *i* 3. Hinterrandzelle, *k* 4. Hinterrandzelle, *l*, *m* Analzellen, *n* hintere Basalzelle, *o* vordere Basalzelle.

Aus: PROWAZEK, Handbuch der pathogenen Protozoen, Bd. III, Lieferung 10, Arbeit: MÜHLENS, „Plasmodiden".

in vier Klassen. Diejenigen, die die am meisten beschädigten Flügel aufwiesen, zeigten sich als die ältesten.

c) 2 Halteren oder Schwinger (Fig. 20), rudimentäre Flügel, vielleicht zur Erhaltung des Gleichgewichts.

d) 3 Beinpaare, alle sehr dünn, bestehend aus Coxa, Trochanter, Femur, Tibia und fünf Tarsalgliedern. (THEOBALD unterscheidet im Gegensatz zu GRÜNBERG 1 Metatarsus und 4 Tarsalglieder, Fig. 20.)

Bei den Weibchen am letzten Tarsalgliede je zwei gleiche und meist zahnlose Krallen, beim Männchen nur an den letzten Tarsalgliedern des vordersten Beinpaares je 1 mit Zähnen versehene Kralle (bei den Kulizinen aber 1 Krallenpaar).

3. Abdomen.

besteht aus 8 bzw. 9 (Männchen), Leibesringeln.

Die weibliche Geschlechtsöffnung liegt hinter dem 8., die männliche hinter dem 9. Ringel auf der Ventralseite. Die letzten Hinterleibsringel sind verkümmert und stellen nur einen Kegel dar, der die Afteröffnung trägt.

Das Abdomen ist bedeckt, wie Brust und Kopf, mit verschiedenen Arten von Schuppen bzw. Härchen. Die Digestionsorgane (vgl. Fig. 25) bestehen aus:

Vorderdarm, Mitteldarm, Enddarm.

Der Vorderdarm setzt sich zusammen aus:

a) Stechrüssel, b) Pharynx, c) Ösophagus.

Der Pharynx ist von starken Muskelbündeln, die vom Kopfe des Insektes nach den Wänden des Pharynx gehen, umgeben. Durch eine als Klappe wirkende Falte gelangt man vom Pharynx in den eigentlichen Ösophagus.

Im Thorax münden in den Ösophagus die drei Saugmägen (Sacc. principalis und die beiden sacci accessorii (vgl. Fig. 25).

Die beiden dorsolateralwärts, nur im Thorax gelegenen Sacci accessorii (nach Eysell Flugblasen und gegen den Ösophagus angeblich durch ein muskulöses Ringventil abschließbar) sind stets lufthaltig.

Der ventralwärts, in Brust- und Bauchhöhle gelegene Sacc. principalis enthält außer Luft (und nach E. Martini Wasser und süßen Säften) auch Hefepilze, die, unter die Haut injiziert, Quaddeln bedingen und auf die Mückenlarven vererbbar sind.

Nach Bruck soll das aus Hefepilzen und Speichel bestehende, Urtikaria bedingende Kulizin, das er nach Verreiben von ca. 0,5 g Mücken in 4 ccm einer Mischung von gleichen Teilen Glyzerin und physiologischer Kochsalzlösung einspritzte (nach vorherigem Schütteln und Mazerieren im Eisschrank) keine Immunität bedingen. Nach meinen Erfahrungen trifft das nicht zu, da mit der Zeit fast stets eine histogene Immunität gegen Mückenstiche eintritt. Dieselbe kann aber auch wieder verloren gehen, bzw. sich manchmal nur auf bestimmte Mückenarten erstrecken. Längeres Erhitzen bis auf 70° C zerstört das Kulizin.

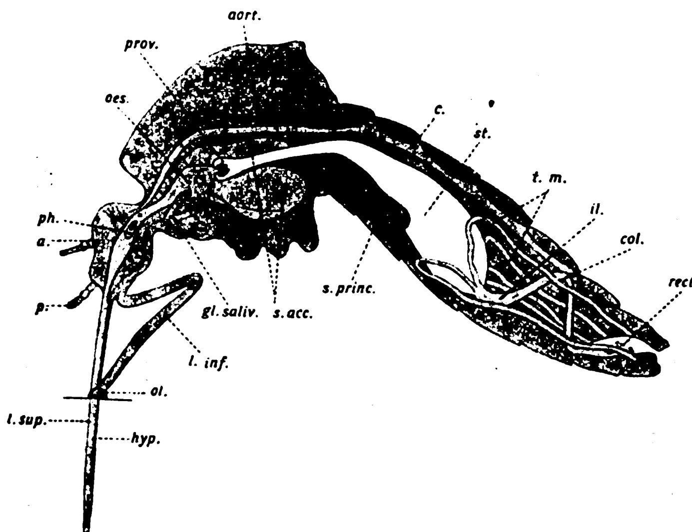
Die betreffenden Quaddeln treten oft erst nach 24 Stunden auf. Der Stich mancher An., z. B. von *An. lutzi* und *funestus* wird überhaupt kaum oder gar nicht schmerzhaft empfunden. Nach Fülleborn muß die Mücke, wenn man die Spitze des Stechrüssels abschneidet und den Stechrüssel in Wasser usw. taucht, spontan saugen.

Der Mitteldarm ist gebildet aus dem

a) Proventrikulus (Vormagen),

b) Ventrikulus (Magen), an dem man einen vorderen schlauchförmigen und einen hinteren sackförmigen Teil unterscheiden kann.

Fig. 25.



Vertikalschnitt durch eine Mücke (nach Schaudinn).

In dem sehr elastischen, ausdehnungsfähigen Magen unterscheiden wir:

α) Epithelschicht, mit relativ großen Zellen mit deutlichem Kern. Dieselben sollen sich nach dem Blutmahl erneuern.

β) Tunica elastico-muscularis mit zirkulären und longitudinalen Fasern, vgl. Fig. 8.

Der Magen wird, wie alle Organe und Gewebe, von einem fein verzweigten System von Luftröhrenästchen (Tracheen) umsponnen.

Der Hinterdarm besteht aus:

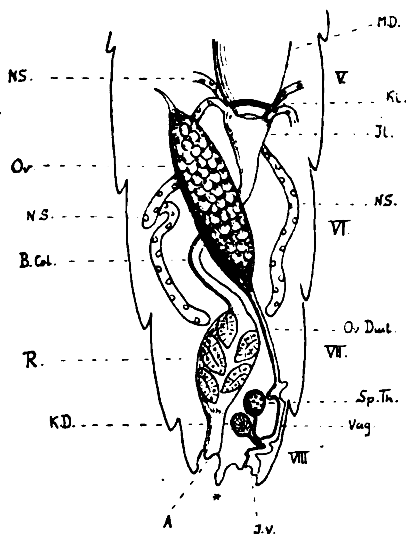
a) Ileum, anfänglich trichterförmig erweitert, mit der Einmündungsstelle der fünf MALPIGHI'schen Gefäße. Dieselben entsprechen den Nieren und weisen große, dunkle Zellen mit hellem Kern und Stoffwechselprodukten auf,

b) Kolon, sich verengend,

c) Rektum, ampullenförmig, vgl. Fig. 25.

An der Rektalwand finden sich die Rektaldrüsen, die in diesem Zusammenhange ohne Interesse für uns sind, Fig. 26.

Fig. 26.



Leibesende eines jungfräulichen Anopheles. 50/1 (nach EYSELL).
V. VI. VII. VIII. 5.—8. Bauchring, *MD.* Magen, *Kl.* Pylorus, *Il.* Ileum, *NS.* Nierenschläuche (MALPIGHI'sche Gefäße), *OV.* Ovarium, *Ov.Duct.* Oviduktus, *B.Col.* BASILI'sche Schlinge des Kolon, *R.* Rektum mit den Rektaldrüsen, *Sp.Th.* Spermatheke, *KD.* Kittdrüse, *Vag.* Vagina, *A.* After, *I.V.* Introïtus vaginae.

Fig. 27.



Innere und äußere Geschlechtsteile einer männlichen Kulizine (*Aedes*). 30/1 (nach EYSELL). *T.* Hoden, *V.d.* Vas deferens, *D.ejac.* Ductus ejaculatorius und Penis, *Ahd.* Anhangsdrüse.

Im Prothorax liegen beiderseits zwei Speicheldrüsen, bestehend aus je drei übereinanderliegenden Lappen; der mittlere ist der kürzere, Fig. 25 u. Taf. II Nr. XVI.

Die Zellen des Mittellappens sind auch kleiner als die der Seitenlappen und nach meinen Erfahrungen etwas dunkler granuliert, während die der Seitenlappen heller glänzen.

Die drei Speicheldrüsen jeder Seite zeigen einen gemeinsamen Ausführungsgang, der mit dem der anderen Seite einen zum Hypopharynx gehenden einzigen Speichelgang bildet.

Am Ende eines jeden Ganges in der Speicheldrüse ist eine nur beim An., nicht bei den Culicinen sich findende Ampulle.

Die Zirkulationsorgane der Mücke und das aus Gehirn- und Bauchganglienkette bestehende Nervensystem interessieren uns hier weiter nicht. Nach EYSSEL kann man bei starker Beleuchtung die Pulsation der Aorta sehen. Vgl. Fig. 25.

Genitalorgane (Fig. 26 u. 27).

Im Abdomen beim Weibchen finden sich

a) **zwei große Ovarien**, die, wenn die Eier reif, den ganzen Bauch ausfüllen, Fig. 26.
b) die **Spermatheka**, zur Aufnahme der Spermatozoen mit der
c) **Kittdrüse** (bei Kulizinen zwei, bei Anophelinen eine),
d) **Vagina**. Bei den Männchen haben wir statt der Ovarien die Hoden mit den Vasa deferentia.

In der Spermatheka können die Spermatozoen auch überwintern und vollenden dort ihre Entwicklung. Bei den An. haben wir nur eine siebförmige durchlöcherte Spermatheka, bei den Kulizinen drei und nicht durchlöcherte, bei Mansonia zwei, bei Aëdomyia und Uranotaenia eine. An der Öffnung der Genitalien finden sich beim Männchen noch die Haftorgane, Fig. 27.

Im **Abdomen** sind die Ovarien, Digestionsorgane usw. umgeben, von dem sog. Fettkörper, der sukkulente, viel Reservestoff enthaltende Zellen aufweist.

Die Mückenbrut.

1. Eier (Fig. 28).

Die Eiablage erfolgt mehrere Male im Sommer, meist in den frühen Morgenstunden.

Die Zahl der Eier schwankt bei jedesmaliger Eiablage von 75—350. (Vgl. später noch Biologie der An.)

Die Eier, zunächst farblos, sind bei den Kulizinen eiförmig, etwa $^3/_4$ mm lang und unten mit einem hellen Luftbecherchen (Mikropyle) versehen, bei den An. mit seitlich angebrachten Luftkammern, deren Form aber je nach den einzelnen Spezies wechselt und die bei einigen Arten auch fehlen können; vgl. Fig. 28. Während die An.-Eier schwimmen, erscheinen die Kulizineneier entweder aneinandergeklebt in kahnförmigen Verbänden oder sie sinken unter. Die Eier mancher Mücken, besonders von Waldmücken, überwintern, ja, können sogar einfrieren. Auch die Eier von *An. maculipennis* vertragen tagelangen Frost (E. Martini).

Die sehr gefräßigen, von 1—10 mm (zuweilen 12 mm) heranwachsenden, eine viermalige Häutung durchmachenden

2. Larven (Fig. 28)

bestehen aus **Kopf**, mit dunkelpigmentierten Augen und kräftig entwickelten Mundwerkzeugen mit Strudelorgan zum Heranstrudeln der Nahrung, Thorax, und dem ziemlich durchsichtigen **Abdomen**. Letzteres zusammengesetzt aus neun mit Borsten besetzten Gliedern. Bei Anopheleslarven trägt der 8. Leibesring kurze Stigmen zum Atmen (vgl. Fig. 28), bei den Kulexlarven ein längeres Atmungsrohr, die in das rechts und links verlaufende Tracheensystem übergehen. Dies bedingt die bei Kulex- und Anopheleslarven verschiedene Lage im Wasser. Das Luftbedürfnis ist abhängig von der Wärme, sowie von Art und Alter der Larven.

Viele Larven überwintern auch, so regelmäßig in unserer Gegend die von *An. bifurcatus*.

Bei Anopheleslarven bilden die Hauptnahrung meist kleine Pflanzen (Algen) bzw. Infusorien. Zum Teil sind sie auch Fleischfresser, die sich manchmal gegenseitig auffressen. Sowie Schatten auf die Larven fällt, oder bei Erschütterung des Bodens, tauchen sie unter kurzen, schnellenden Bewegungen auf den Boden des Brutplatzes unter.

3. Puppen oder Nymphen (Fig. 28) bestehen aus

a) **großem Kopf-Bruststück** mit zwei beweglichen Atemhörnern,

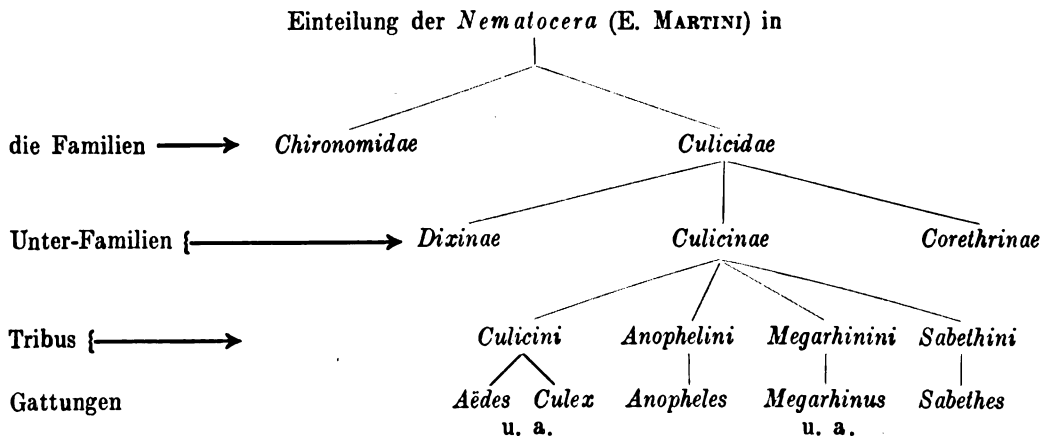
b) **achtgliedrigem Abdomen** mit zwei Ruderplatten am Ende.

Die nicht fressenden Puppen haben keinen Mund und keine Afteröffnung.

Die Puppe streckt am Ende des Puppenstadiums den Hinterleib steif und pumpt sich darauf mit Luft voll, worauf die Rückenhaut platzt. Die anfangs weichen Beine und Flügel erhärten aber schnell. Wenn beim Ausschlüpfen die Flügel benetzt werden, z. B. bei bewegtem Wasser, kann das Tier schnell absterben, daher ist aufkommender Wind gefährlich.

B. Stellung der Mücken im zoologischen System.

Die Mücken (Culiciden) gehören zu den Arthropoden oder Gliederfüßlern, zur Klasse der Insekten, zur Ordnung der *Diptera* und zur Unterordnung der *Nematocera*. Vgl. EYSELL Bd. 1 dieses Handbuchs.



Man unterscheide also wohl den Familiennamen „*Culicidae*" und den Namen der Unterfamilie *Culicinae*, sowie den Tribus-Namen „*Culicini*" und „*Anophelini*".

Auch CARTER (1919) trennt die 4 Tribus „*Culicini*, *Anophelini*, *Megarhinini* u. *Sabethini*."
THEOBALD unterscheidet über 100 Anophelinenarten, die er auf etwa 30 Genera verteilt (Myzomyia, Anopheles, Myzorrhynchus, Nyssorhynchus usw.).

DÖNITZ unterscheidet hauptsächlich nach Zeichnung und Beschuppung der Flügel, THEOBALD nach der Beschuppung des ganzen Körpers, ECKSTEIN nach dem Bau des Genital- bzw. Spreizapparates, DYAR und KNAB nach dem Bau der Jugendstadien.

CHRISTOPHERS versuchte im Anschluß an die Einteilung von THEOBALD eine neue zu geben, bei der er die einzelnen An. auch phylogenetisch miteinander in Beziehung brachte. Eine Einzelbeschreibung würde zu weit führen.

HOWARD, DYAR und KNAB teilen die Kuliziden in die Unterfamilien *Culicinae*, *Corethrinae* und *Dixinae* ein. Unter ersteren hätten wir scharf zu sondern die Tribus *Sabethini* und *Culicini*. E. MARTINI schließt sich HOWARD's, DYAR's und KNAB's Systematik an; er stellt nur die Anophelinen als Tribus neben *Culicini* und *Sabethini*, ohne sie, wie HOWARD, DYAR und KNAB als Subfamilie aufzufassen.

Da die Systematik der Anophelinen noch immer im Fluß ist, verzichte ich darauf, eine Beschreibung der unendlich vielen An. zu geben. Es ist das heutigentags nicht mehr Aufgabe einer Malaria-Monographie

Dringend wünschenswert wäre eine möglichst baldige, allgemein anerkannte Einteilung Jedenfalls werden wir in Folgendem nunmehr die verschiedenen Anophelinenarten, z. B. *Pyretophorus* usw. nur mit der abkürzenden Bezeichnung *An.* (*Anopheles*) kenntlich machen, nachdem auch DYAR und KNAB alle fast Arten in die Gattung „*Anopheles*" zusammengefaßt hat (mit Ausnahme der in die Gattung „*Coelodiazesis*" aufgenommenen).

Bei künstlicher Perniziosaübertragung sahen MÜHLENS u. KIRSCHBAUM (1924) in der Regel eine enorme Pa.-Vermehrung beim Impfling. Aber auch bei T. etwas weniger bei Q. Nach Chininbehandlung scheinen bei künstlich infizierten Paralytikern die Parasiten schnell auch aus den inneren Organen zu verschwinden.

Eine historische Zusammenstellung über die bisherigen Klassifizierungen der Kuliziden gibt NEVEU-LEMAIRE (1923). Derselbe teilt sie ein in die fünf Unterfamilien *Anophelinae*, *Sabethinae*,

Megarhinnae, *Uranotaeniinae* und *Culicinae*, suchend nach zoologischen Charakteren, welche beiden Geschlechtern gemeinschaftlich wären, wie z. B. das Skutellum, ob einfach oder dreifach gelappt, das Metanotum (mit oder ohne Borsten), die relative Größe der vorderen oder hinteren Gabelfigur (entstehend durch Gabelung gewisser Costae), Stechrüssel gerade oder gekrümmt). E. MARTINI (briefl. Mitteilung) lehnt diese Einteilung ab und betont mit Recht die Notwendigkeit, auch die Entwicklungsstadien und den Geschlechtsapparat zu berücksichtigen.

C. Schematische Übersicht über die Unterschiede von (vgl. Fig. 28).

Anophelini.	***Culicini.***
Eier.	**Eier.**
1. Länge: etwa 0,60 mm.	1. Länge: etwa 0,70 mm.
2. Gestalt: boot- oder wetzsteinförmig; vgl. Fig. 32. Farbe blauschwarz.	2. Gestalt: länglich, keulenförmig. Farbe braunschwarz.
3. Stets einzeln abgelegt, bzw. in Rosetten- oder Sternform usw.	3. Bei einigen Arten, z. B. *Culex pipiens* und *annulatus* in kahnförmig schwimmenden Haufen, bei anderen einzeln abgesetzt.
4. Meist seitlich Luftkammern (Exochorion).	4. Unten mit einem Luftbecherchen versehen.
5. Wagerecht zur Wasseroberfläche liegend.	5. Schräg zur Oberfläche stehend.
Larven.	**Larven.**
1. Statt Atemrohr am Körperende 2 kurze Stigmen.	1. Am Körperende 1 Atemrohr.
2. Haltung parallel zur Wasseroberfläche.	2. Haltung schräg zur Wasseroberfläche.
3. Kopf schwächer entwickelt, schmaler als lang.	3. Kopf stärker entwickelt, breiter als lang.
4. Ventrale Kopffläche wesentlich dunkler als die Scheitelfläche.	4. Ventrale Kopffläche heller als die Scheitelfläche.
Puppen.	**Puppen.**
Kopfbruststück deutlich länger als hoch.	Kopfbruststück ungefähr ebensolang wie hoch.
Erwachsene Insekten.	**Erwachsene Insekten.**
1. Stechrüssel, Kopf, Brust und Bauch bilden eine gerade Linie.	1. Stechrüssel, Kopf, Brust und Bauch bilden dorsalwärts gerichtete Krümmung.
2. Stechrüssel, Kopf, Brust und Bauch stehen zur Wand, je nach der Art in mehr oder weniger großem Winkel. (Ausnahme *An. culicifacies*.	2. Der Leib des an der Wand sitzenden *Culex* fast parallel zur Wand.
3. Flügel häufig gefleckt. (Indes auch Ausnahmen, z. B. *An. bifurcatus* und manche andere).	3. Flügel nur ausnahmsweise gefleckt, z. B. die einheimische *Theobaldia annulata*. Dieselbe hat geringelte Beine.
4. Verhältnis der Palpen (Taster) zum Stechrüssel. Palpen bei ♀ und ♂ annähernd gleich lang, ebensolang wie der Stechrüssel.	4. Verhältnis der Palpen (Taster) zum Stechrüssel. a) Palpen beim ♀ sehr kurz. b) Palpen beim ♂ länger als der Stechrüssel.
5. Skutellum meist einfach gerundet.	5. Skutellum meist dreifach gelappt.
6. Beine verhältnismäßig lang und dünn.	6. Beine kürzer und kräftiger.
7. Am Ende eines jeden Speicheldrüsenganges eine Ampulle.	7. Am Ende eines jeden Speicheldrüsenganges keine Ampulle.
8. In der Nähe der Genitaldrüse 1 Kittdrüse.	8. In der Nähe der Genitaldrüse 2 Kittdrüsen.
9. In der Nähe der Genitalöffnung 1 siebförmig durchlöcherte Spermatheke.	9. In der Nähe der Genitalöffnung 3 nicht durchlöcherte Spermatheken.

Lebensgewohnheiten.

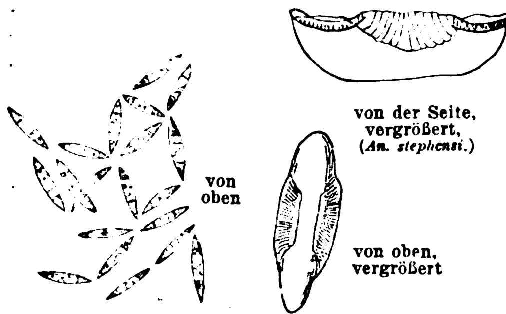
Brutplätze: Mit Vorliebe Tümpel (auch kleinste) mit reinem, aber vegetationsreichem Wasser.	Brutplätze: Alle möglichen Wasserstellen, selbst Schmutz- und Jauchestellen, Tümpel.
Aufenthaltsorte: Im Sommer sehr verschieden, je nach Art. Im Winter mit Vorliebe in Rinder- u. Schweineställen. Öfter auf Spinnweben. (In Europa)	Aufenthaltsorte: Im Winter mit Vorliebe in Europa in Kellern.

Fig. 28.

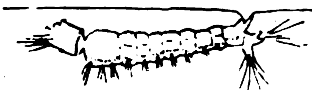
Unterschiede von

Anopheles.

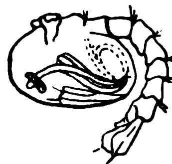
Eier (einzeln abgesetzt)



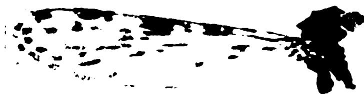
Larve (wagerecht)



Nymphe.

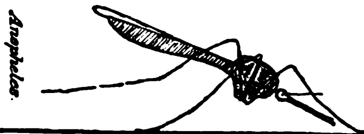


Flügel (meist gefleckt).

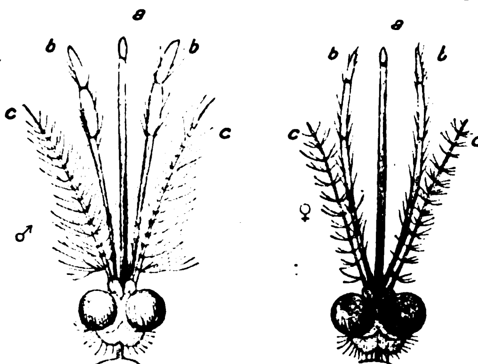


Anopheles costalis. 12 × (nach Eysell).

Haltung des sitzenden ♀ (gerade).



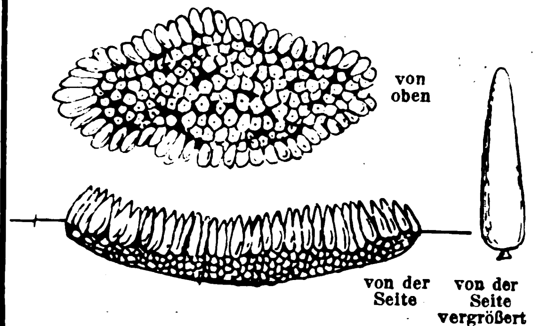
Anopheles maculip. (nach Eysell). 4 ×.



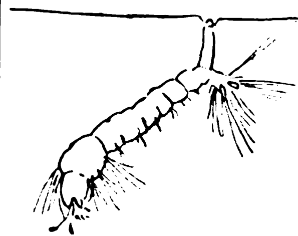
a = Stechrüssel (Proboscis), *b* = Taster (Palpen) bei ♀ u. ♂ so lang wie *a*. *c* = Fühler (Antennen), bei ♂ fieder-, bei ♀ borstenförmig.

Culex.

Eier (meist in Haufen, bzw. kahnförmig).



Larve (schräg).



Nymphe.

Lage der Nymphe bei den *Culicini* hier aus Versehen unrichtig, sie entspricht in Wirklichkeit der der An.-Nymphe, muß also um einen Winkel von 90° nach links gedreht sein.

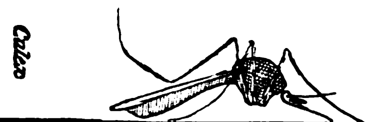


Flügel (meist ungefleckt).

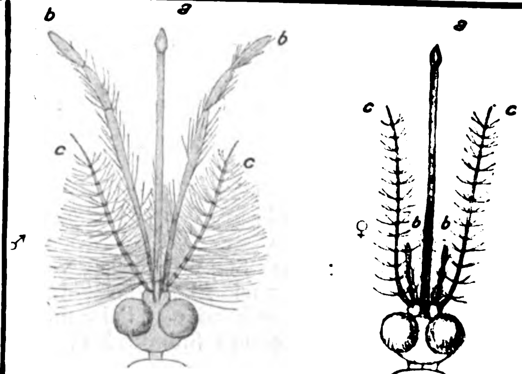


Culex nemorosus. 12 ×. Orig.

Haltung des sitzenden ♀ (gekrümmt).



Culex pipiens (nach Eysell). 4 ×.



a = Stechrüssel (Proboscis). *b* = Taster (Palpen) bei ♀ kürzer, bei ♂ länger wie *a*. *c* = Fühler (Antennen), bei ♂ fieder-, bei ♀ borstenförmig.

Ziemann comp. Schönemann del.

Praktisch wichtig ist es zuweilen, die ebenfalls zu den Kulizinen gehörende Untergattung *Stegomyia* unterscheiden zu können. Einige Merkmale der *Stegomyia*:

a) Eier werden einzeln abgelegt und sind dunkel graublau und mit Wärzchen bedeckt,

b) Larven mit Atemrohr wie *Culex*, hängen aber fast senkrecht,

c) Imago mit geringelten Beinen und bei *Stegomyia fasciata* fast stets mit Lyrazeichnung auf dem Rücken. Haltung aber buckelig, wie *Culex*.

d) Hinterkopf mit großen, flachen Schuppen bedeckt.

Differentialdiagnostisch zu bemerken ist ferner:

1. daß es auch Kuliziden ohne Stechrüssel, wie die Gattung *Corethra* und *Mochlonyx* gibt, die aber ärztlich belanglos sind.

2. auch blutsaugende Dipteren ohne langen Stechrüssel, wie *Ceratopogon*, *Phlebotomus*, *Simulium*, die aber nicht zu den Kuliziden gehören;

3. daß man auch die Dixalarven nicht mit Anopheleslarven verwechseln darf. Die Dixalarven nehmen in der Ruhe eine „U"-förmige Stellung ein.

Überhaupt kann die Brut in Einzelheiten oft so verschieden ausfallen daß deshalb irrtümlich schon manche neue Spezies aufgestellt worden sind. Man sollte daher die nähere Bestimmung der Mücken einer Malariagegend am besten einem Fachmann überlassen.

D. Biologie der Mücken, besonders der Anophelinen.

1. Verbreitung auf der Erdoberfläche.

Die An. sind, wie alle Mücken überhaupt, auf der Erde stark verbreitet, besonders in tropischen und subtropischen Gegenden, finden sich aber auch noch in den Eistundren Sibiriens, Kulizinen noch unter 80° nördl. Breite. Im übrigen deckt sich die Verbreitung der An. durchaus nicht mit der der Kulexarten. Vgl. betr. Biologie auch DWIGHT PIERCE und betr. Vermehrung und Verbreitung auch E. MARTINI (1923), Arch. für Hydrobiologie.

2. Verbreitung nach der Höhenlage.

Die An. verbreiten sich, je nach der betr. Art, auch in ziemlich hohen Gebirgen. DANIELS fand z. B. in Britisch-Zentralafrika *An. funestus* am Nyassasee noch in 2400 m Höhe. In Kondoa-Irangi (Dtsch.-Ostafrika) kamen noch in 1400 m Höhe An. und alle Arten Malaria vor (Med. Ber. d. Dtsch. Schutzgeb. 1911/12). In Kamerun beobachtete ich im Hochlande des Manenguba An. die aber nicht bestimmt wurden, 1909 noch in 1100 m Höhe. Neuerdings sollen nach RANGE An. noch in 1500 m Höhe dort gesehen worden sein. *An. maculipennis* und *bifurcatus* brüten nach E. MARTINI in Mazedonien noch in Höhen bis 1300 m bzw. 1500 m. Im allgemeinen sind sie jedenfalls auf Bergen weniger zu finden als in der Ebene, besonders, wenn erstere steil aus der Ebene emporsteigen, während sie sich auf sanft ansteigenden Bergen leicht verbreiten. GILL (1920) fand im nördlichen Punjab *An. willmori* und *An. turkhudi* gelegentlich noch in Höhen von 7000 Fuß, GRAHAM im Nainital (Vereinigte Provinzen), wenig niedriger auch *An. maculatus*, *fuliginosus*, *listoni* und *culicifacies*. In Kaschmir und anderen Teilen Vorderindiens aber keine Malaria mehr bei 5000—6000 Fuß, trotzdem die Sommertemperatur dort die Entwicklung der Pa. nicht ausschließen würde. In Ceylon stellte BAHR *An. albimanus* in schnellfließenden Strömen noch in einer Höhe von 6000 Fuß fest. Indes die kühle Temperatur dort gestattete keine Sporogonie. Malaria findet sich dort erst in etwa 3000 Fuß Höhe. In Frankreich sah MANDOUL *An. maculipennis* stellenweise noch in Höhen bis 1000 m. Speziell *An. superpictus* scheint die Gebirge zu bevorzugen.

Vgl. im übrigen Kap. III u. VII.

3. Flugbedingungen.

Die Flugweite ist im einzelnen sehr verschieden, je nach den verschiedenen Arten und je nachdem es sich um Hausmücken handelt oder nicht. Manche entfernen sich kaum 100—200 m weit von ihren Brutplätzen, z. B. *An. funestus*.

SELLA sah bei *An. maculipennis* Flüge bei Rom bis 2,7, GRASSI bis 3 km, LE PRINCE bei *An. quadrimaculatus*, die mit Eosin gezeichnet waren, bis zu 1,855 km, PITTALUGA in Spanien bei *An. maculipennis* und *bifurcatus* bis 2 km.

Die Sergent's (1921) sahen durchschnittlich eine Flugweite von 1,5 bis 2 km; Darling bei *An. albimanus* am Panamakanal bis 2,4 (vgl. auch Le Prince). Liston fand An.-Larven in Indien noch 3 km entfernt von menschlichen Wohnungen. Durch Winde können An. natürlich unter Umständen weiter, als der natürlichen Flugweite entspricht, fortgetragen werden. Die Flughöhe kann dabei, wenn es sich um allmählich ansteigende Höhen handelt, bis 100 und mehr Meter betragen, nach den Sergent's bis 185 m.

In Eisenbahnen, auf See- und Flußschiffen sind sie schon auf weite Strecken verpflanzt worden. In geschlossenen Kisten hat Havard sie sogar von Kuba nach Washington gebracht.

Horniker sah aber An. auf Schiffen nie in größerer Entfernung vom Lande als 1½ km, was Verf. in Westafrika bestätigen konnte. Die größte natürliche Flugweite dürfte durchschnittlich 1—1,5 km nicht übersteigen.

Der Anflug des *An. maculipennis* erfolgt nach Eugling in Albanien viel stürmischer als der von *Culex* und im Nu wäre auch der Stechrüssel schon eingebohrt. Nach meinen Erfahrungen kann aber *An. maculipennis* in Deutschland, wie *An. costalis* in Afrika und *An. superpictus* in Syrien auch vielfach lange hin- und hertasten, ehe sie sich zum Stechen entschließt.

Bei ihren Flügen sind sie, außer gegen Wind, auch sehr empfindlich gegen Regen, vor dem sie sich in Gebüsche, bzw. Häuser flüchten. Sie fliegen gegen den Wind, der aber bei ständiger Dauer und Heftigkeit schädigend wirkt.

1900 allerdings sah ich, trotz heftigster Seebrise, *An. costalis* häufig auch am Tage in den Schlafzimmern der Europäer in Anecho (Togo, Westafrika).

Auch in Albanien sah Eugling bei *An. maculipennis* erhebliche Empfindlichkeit gegen Wind.

Auf die meist ziemlich geringe Flugweite des An. muß man auch die vor der Ross'schen Entdeckung ganz unerklärliche Malariafreiheit mancher Plätze in den Tropen zurückführen, die, mitten in Malariagegenden gelegen, aus irgendwelchen Gründen keine Brutplätze aufweisen.

Von epidemiologischer Wichtigkeit ist, daß man in Nordamerika, in New-Jersey, neuerdings auch freiwillig wandernde Mücken feststellte, die also nicht so an den Ort gebunden waren.

Sdrodowski und Lindtrop (1922) sahen in einigen Gegenden in Aserbeidshan beim Kaspischen Meer in großer Anzahl An. trotz Fehlens von Wasserbehältern und Brutstätten. Da das betreffende Steppengebiet im Jahre vorher unter außergewöhnlicher Dürre und Regenmangel zu leiden hatte, nahmen die Autoren allmähliche Wanderung aus benachbarten Gebieten an (sogar bis 10—20—30 (!!) km).

4. Sonstige Gewohnheiten und die Sinne.

Manche Mücken halten sich, wenn sie nicht stechen, in Erdlöchern auf bzw. im Gebüsch in der Umgebung des Hauses. Wenn im Hause, suchen sie meist dunkle, gegen Zug geschützte Plätze auf, besonders hinter Gardinen. Da ihr Feuchtigkeitsbedürfnis groß ist, gehen sie auch mit Vorliebe in Badezimmer und Klosetts.

Der Gesichtssinn der An. ist nach Eugling, insbesondere am Tage, nach den Versuchen von Eugling in Albanien sehr gering.

Er ist jedenfalls am Abend viel empfindlicher. Auch das Gehör ist gering entwickelt, wie ich sowohl bei *An. maculipennis*, wie auch bei *costalis* und *bifurcatus* feststellen konnte. Sie wurden selbst durch das Pfeifen einer Sirene, die nur 20 cm entfernt war, nicht im geringsten aufgeschreckt. Der Wärmesinn ist sehr ausgeprägt (während des Winterschlafes ziehen sich jedenfalls die Mücken stets in die wärmsten Räume zurück), der Geruchssinn ebenfalls. Daher werden auch manche Leute gestochen, andere wieder nicht. Eugling sah, daß Leute mit der schmutzigsten Leibwäsche die meiste Anziehungskraft darboten.

Schweißgeruch scheint anziehend zu wirken (nach Stephens und Christophers), auch Geruch von alten Stiefeln und Kleidern, besonders auch der Geruch von Negern, weshalb auch Neger mehr gestochen werden als Europäer. Bez. Viehgeruch vgl. weiter unten. Auf Spinnweben sitzen sie besonders gern.

Nach Nuttall und Shipley bevorzugt der *An. maculipennis* Gegenstände mit blauer bzw. roter Farbe, während er die gelbe Farbe scheut.

5. Zeitliche Verteilung und Geschlechtsproportion.

Die an warmen März- und Apriltagen in Nordeuropa sich zeigenden An. sind wohl fast stets überwinterte ♀. Die Stechlust erwacht an den warmen Tagen. Nach der Blutaufnahme entwickeln sich die Eier (vgl. GALLI-VALERIO) und nach Ablage derselben sterben die Mücken dann bald ab, bei uns wohl meist bis Ende Mai, Anfang Juni. Inzwischen erscheinen schon die ersten Mücken aus der ersten Brut des neuen Jahres, zuerst die ♂, worauf die Begattung erfolgt. In sehr warmen Frühjahren kann man bei uns schon im April die *Aedes* und *An. bifurcatus*-♂ der neuen Brut tanzen sehen, während die Weibchen im strengen Sinne überhaupt nicht schwärmen (E. MARTINI).

Die Lebensdauer soll nach Ross etwa 3 Wochen betragen, nach GRASSI wäre sie sehr kurz.

Deshalb fände man im Sommer auch viel häufiger frisch infizierte An. als solche mit reifen Oozysten. GRASSI meint sogar, daß von 100 ♀ An., die einen Kranken stechen, nur etwa einer die 13—15 Tage, die bis zum Auftreten der Sporozoiten in den Speicheldrüsen nötig sind, am Leben bleibt. In der Tat sahen Verf. und andere die Sporozoiten weit seltener als Oozysten. Künstlich konnten NUTTAL und SHIPLEY aber An. sogar 56 Tage am Leben erhalten, ROUBAUD (1918) bis 125 Tage. Vgl. auch unter F 2. Niedrige Temp. während der Brutzeit ist natürlich ungünstig für die Vermehrung.

Die Prozentzahl der ♂ zu den ♀ ist beim ersten Sommerflug am günstigsten. EUGLING sah beim ersten Sommerflug in Albanien 37 % ♂, im August 20—25 %, im September durchschnittlich 10—20 %. Im Winter sinkt die Zahl der ♂ immer mehr, um bei *An. maculipennis* in Deutschland ganz oder fast ganz aufzuhören.

Die Verteilung der An. nach der Menge auf die einzelnen Sommermonate ist je nach der Art der Örtlichkeit verschieden und richtet sich nach der Eiablage. Siehe Biologie der Brut.

Eine Vorhersage in dieser Beziehung glaubt BUXTON (1923) auf Grund einer besonderen graphischen Methode geben zu können. Vgl. Original.

YOFÉ sah *An. maculipennis* in Palästina von Februar bis Mitte April, dann Zunahme bis Juni, Abnahme bis September, dann wieder Zunahme. Bei uns wird man Imago von *An. maculipennis* nicht vor Ende April, meist erst im Mai erwarten dürfen, in England nach MAC DONALD *An. bifurcatus* von März bis Oktober. Einzelne An.-Arten können sich auch in den verschiedenen Monaten ablösen (vgl. z. B. Abschnitt 7 unter Alabama). So sah z. B. KÖHLER (vgl. BENTMANN (1923) im Taurus-Gebirge *An. maculipennis* erst überwiegen. Mitte Juni gleich häufig wie *An. superpictus*, dann letztere überwiegen.

6. Ernährung.

Auf Blutnahrung angewiesen sind nur die Weibchen, da die Blutnahrung für die Eiablage, sicher wenigstens für die meisten Arten, physiologisch notwendig ist. So können, wie V. und E. MARTINI wiederholt sahen, dabei mehrere Personen hintereinander stechen, ohne zu Ende zu saugen. Sie bevorzugen Blut von Menschen und Säugetieren überhaupt, weniger von Vögeln, während Kaltblüter nach GALLI-VALERIO, Verf. und anderen nicht gestochen werden.

Nach EUGLING sollen *An. maculipennis* ♀ ohne Wasser und ohne Nahrung 6—7 Tage aushalten können. Dies trifft, allgemein gesagt, nicht zu.

In dem feuchten Kamerun starben mir *An. costalis* ohne Blutnahrung schon nach 4, spätestens nach 5 Tagen. Es kommt eben hier auf eine Menge von Umständen, Feuchtigkeit der Luft, Gewöhnung der betreffenden An.-Rasse, usw., an.

Nach GRASSI scheinen die An. auch ein gewisses Gedächtnis zu haben und gern an die Stellen, wo sie Blutnahrung finden, zurückzukehren.

Spezielles über die Blutnahrung.

Von allergrößter epidemiologischer Bedeutung wurden neuere eingehende Untersuchungen über die hauptsächlichen Blutspender, insbesondere bei *An. maculipennis* (vgl. auch H. Werner und Mühlens 1921).

So fand Prell 1917/18 in Württemberg	überall verbreitet *An. maculipennis*		besonders verbreitet in Rinder- und Ziegen-, selten in Schweine- und Pferdeställen.
Mac Donald in England	„ „	im Winter	hauptsächlich in Kuh- und Schweineställen.
Jameson in Holland	„ „		weniger in Kuh- als in Pferde- u. Schweineställen.
Korteweg (1920) in Holland (vgl. Kap. VII)	„ „	im Winter	besonders in Pferdeställen.
Vogel in Frankreich und Belgien	„ „		in Rinder- und Schaf-, weniger in Schweineställen.
Legrendre u. Olivan in einer Gegend Frankreichs	„ „		besonders in Kaninchenställen.
Sella in Fiumicino bei Rom.			in Schweineställen.
Thiel (1922) bei Leyden (Holland)			eher als in Rinder- und Pferdeställen auch in Schweineställen.

Auch nach Swellengrebel soll Rindvieh den *An. maculipennis* 33 × mehr anziehen als der Mensch.

Ähnliches berichtet Rabault (1921) in einer Gegend Savoyens (Frankreich), Fry (1922) für Bengalen, Schüffner für Niederländisch-Indien, letzteres von Walch und Walch-Sorgdrager nicht so ganz bestätigt.

Auf Corsika fanden die Sergent's und ihre Mitarbeiter 1922 *An. maculipennis* dagegen mehr in menschlichen Wohnungen als in Ställen. Vgl. auch Roubaud u. Leger.

Nach den Gebr. Sergent (1921) hindert z. B. die Gegenwart eines von Mücken überfallenen Pferdes nicht, daß dieselben Mücken auch den Menschen zu stechen versuchen.

Wenyon (1921) sah zwar *An. maculipennis* in Mazedonien in Rinderställen überwintern, was diese aber nicht hinderte, bei höherer Temp. auch den Menschen zu stechen.

Ich selber sah in den Marschen Budjadingens am Jade-Busen (Nordsee) *An. maculipennis* in Häusern, wo Tiere und Menschen wohnten, im Spätherbst Menschenblut bevorzugen.

Daß manchmal die An. in ihren Gewohnheiten wechseln können, geht auch aus einer Bemerkung der Gebr. Sergent u. Parrots hervor, die in einem korsischen Landhause im Frühling An. massenhaft im Stall, aber keinen einzigen im Hause fanden, dagegen im Herbst im Stalle keine, dagegen im Hause in wenigen Minuten sechs.

Wir sehen also erhebliche Verschiedenheiten bezüglich der Tierart, je nach der Örtlichkeit und Jahreszeit.

So sticht nach Grassi (1920) *An. maculipennis* in Italien in einigen Gegenden und Monaten den Menschen, in anderen nicht (ebenso nach Krüger (zitiert nach Wesenberg-Lund (1921) in Dänemark), was er durch Anpassung an das Vieh erklärt. Zu ähnlichen Resultaten kamen Roubaud und Vogel in Frankreich und Wesenberg-Lund in Dänemark.

Nach letzterem war in Dänemark bis Mitte des vorigen Jahrhunderts die Landwirtschaft eingestellt auf Ackerbau. Das Vieh, Schweine, Pferde und Rinder waren den größten Teil des Jahres auf den Feldern. Seitdem mehr Übergang zur Fleisch- und Fetterzeugung. Gleichzeitig wurden die

Haustiere mehr in den Ställen gehalten. Seit jenem Zeitpunkte wäre auch die Malaria in Dänemark zurückgegangen, was mit der Domestikation der An. erklärt wird.

Derartige Untersuchungen müßten unbedingt systematisch in allen Malariagegenden weit mehr als bisher ausgeführt werden.

Mit der Möglichkeit der Labilität der Lebensbedingungen bei den An. wird man also sicher rechnen müssen. Weiteres Kap. VII.

Bei kalter Temperatur ist die Stechlust geringer, bei Gewitterneigung am größten. Nach SCHOOS und eigenen Beobachtungen können sie mehrere Personen hintereinander stechen. Die Verdauung des Blutmahles erfolgt in den Tropen, z. B. in Kamerun, meist nach 2½ Tagen bei durchschnittlich 24° C, im gemäßigten Klima meist erst nach etwa 4 Tagen.

Die Zeit des Stechens ist gewöhnlich nach Einbruch der Dämmerung bzw. der Dunkelheit, indes kann im dunklen Zimmer auch jederzeit das Stechen erfolgen.

Nach VON DINE sticht *An. quadrimaculatus* bei günstigen Temp.-Bedingungen auch am Tage, in Kamerun *An. costalis* und *An. funestus*, wenn auch viel seltener, am Tage bei zerstreutem Tageslicht, was ANNETT und DUTTON in Nigeria bestätigten, *An. albipes*, wenn aufgestört, zu jeder Tag- und Nachtzeit (GRAY), in Deutschland *An. bifurcatus* und *nigripes* im Walde zu jeder Tageszeit.

NEIVA fand in Brasilien *Cellia brasiliensis* auch bei Sonnenschein in der Mittagszeit stechend. Dasselbe trifft in Petschili nach BROQUET, für *An. sinensis* zu. Die Kenntnis dieser Lebensgewohnheiten ist sehr wichtig für die Prophylaxis.

7. Einteilung nach den Aufenthaltsorten. (Nach Brutbedingungen vgl. Nr. 8.)

Die einzelnen Anophelesarten kann man einteilen

a) in solche, die an das Haus gebunden sind,

b) solche, die hauptsächlich nur nachts oder abends in das Haus gehen bzw. am Tage nur, wenn sie, durch Regen aufgescheucht, hineinfliegen,

c) vorwiegend frei lebende, z. B. *An. nigripes seu plumbeus* in Wäldern Nordeuropas, *An. barbirostris* (auf den Andamanen nach CHRISTOPHERS dort auch am Tage stechend), am Panamakanal *An. cruzi* und *eiseni* (nach DARLING), nach CARTER in Alabama (U. S.) auch *An. punctipennis* (South. med. Journ. 1916, S. 708), in West-Java nach MANGKOEWINOTO *An. umbrosus*, *jamesi*, *schueffneri*, *punctulatus*, *kochi*.

Z. B. würde *An. albimanus* u. *stephensi* und nach CARTER auch *quadrimaculatus* nach MANGKOEWINOTO in West-Java *An. aconitus* (7,7% infiziert) und *ludlowi* (3,2% infiziert) zu Gruppe a gehören, *An. funestus* zu Gruppe b, *An. pseudopictus* u. *An. lutzi* THEOBALD zu Gruppe c (nach STEPHENS und CHRISTOPHERS auch das ganze Genus *Myzorhynchus*. Letzteres legt die Eier in großen Sümpfen ab); ferner nach PÉJU und CORDIER in den Argonnen Frankreichs im allgemeinen auch *An. bifurcatus*.

Es ist das natürlich von Bedeutung für die Epidemiologie, indem z. B. in einem frei lebenden An. die Entwicklung der etwa entwickelten Oozysten von den nächtlichen Temp.-Schwankungen in ganz anderem Maße abhängig ist wie im Haus-An. Indes ist eine strenge Einteilung nach diesen Gesichtspunkten zurzeit noch nicht angängig, indem das Verhalten derselben Spezies, je nach den klimatischen und z. T. noch unbekannten Verhältnissen, in den einzelnen Ländern verschieden sein kann. Jedenfalls scheinen die „Hausmücken" am gefährlichsten.

Z. B. war in Viktoria in Kamerun *An. costalis* s. Z. auch am Tage viel häufiger in den Eingeborenenhütten zu finden, als in Duala. Vielleicht bot die Hütte der verkommenen Bakwiri-Neger in Viktoria einen willkommeneren Aufenthaltsort als die reinlichere der Duala.

Ebenso fand ich in den *An. ziemanni* in der Wurigegend in Kamerun s. Z. in manchen Häusern der Europäer in ungeheueren Mengen auch am Tage, in anderen Europäerhäusern nur des Abends.

8. Biologie der Anopheles-Brut.

Die Weibchen können zu verschiedenen Malen Eier legen und in einem Sommer durch 4 (nach ECKSTEIN in warmen Sommern 6) Generationen erzielen, nach EUGLING (1921) ein überwintertes ♀ bis 7,5 Millionen Nachkommen. Indes entwickelt sich nur ein Teil der Larven zum Imago.

Bedingung ist:

a) Das Vorhandensein genügender Nahrung,

b) das Nichtvorhandensein von Feinden.

c) einigermaßen ruhiges Wasser (wenigstens für die meisten Arten).

In Albanien legt das überwinternde An. (*maculipennis*) ♀ nach EUGLING 250—300 Eier ab, Ende September bis Anfang Oktober aber nur 50—70. Diese Herbsteier zeigten eine dunklere Farbe und sanken oft unter. Aus den Herbsteiern entwickelten sich auch bei einer Bebrütung im Brutschrank bis 37° die Larven erst nach 8—10 Tagen (bei Sommereiern schon nach 2—3 Tagen). Die eben frisch gelegten Eier sind, was ich LAMBORN (1922) bestätigen kann, am empfindlichsten.

Die gesamte Entwicklungsdauer vom Ei bis zur Imago ist, je nach Temperatur, Ernährung, Sonnenlicht, Mückenart und Örtlichkeit verschieden. DARLING fand z. B. die Larven des *An. albimanus* bereits als Puppen, als die Larven des *An. malefactor* erst halberwachsen waren. *An. albimanus* brauchte bis zum Puppenstadium 12 Tage, *An. malefactor* 16—20 Tage. Die Eier von *An. albimanus* entwickelten sich vom Ei bis zur Imago bis in 13½ Tagen. In Quetta (Ostindien) betrug nach DAVYS (Paludism. 1912, Sept.) das Larvenstadium 9 Tage, das Puppenstadium 36 Stunden.

Nach E. MARTINI braucht bei *An. maculipennis* das Ei bei 24—27° C rund 2, die Larve rund 9½—11, die Puppe 2¼—3 Tage, die Gesamtentwicklung beim ♂ 13½—14½, beim ♀ 15—16 Tage, bei zwischen 20—24° C schwankender Temperatur 27—30 Tage. Diese an isolierten Larven im Laboratorium gewonnenen Zahlen entsprachen durchaus denen, welche SELLA im Freien bei Rom fand. Das Puppenstadium dauerte nach S. Anfang Mai 7 Tage, Anfang August nur 50 h. Betr. Brutbedingungen der malayischen Arten vgl. LAMBORN (1922).

Durchschnittlich rechnet man auf das Stadium der Eier 2 Tage, der Larven 10—12 Tage, der Nymphen 2 Tage.

Die Gesamtdauer der Entwicklung beträgt in Kamerun bei *An. costalis* und *funestus* meist 12—14 Tage, nach LISTON in Ostindien nur etwa 10 Tage, in Algier nach den Gebr. SERGENT 16 Tage (bei 26—29° C), in Italien bei *An. maculipennis* 25—30 Tage, in Nordholland nach SCHOO bis zu 50 Tagen. Wärme beschleunigt, kühles Wetter verlangsamt stets die Entwicklung.

Wenn das Imagostadium erreicht ist, findet ein weiteres Wachstum nicht mehr statt.

Die Eiablage (vgl. auch KORTEWEG 1922) erfolgt in Nordeuropa bei *An. maculipennis* durchschnittlich im April (Larven vorwiegend im April, Mai, Juni und September, *bifurcatus*-Larven von März bis in den Winter hinein), in Italien bei Rom schon im Februar (nach SELLA) — die letzten Larven am 26. XI. gesehen —, im südlichen Palästina nach SEARLIE Ende Februar. Nach CARTER waren in Alabama die Larven von *An. punctipennis* immer zahlreich, die von *quadrimaculatus* zahlreich von August/September und die von *crucians* erst von Oktober an. In Amsterdam sah SWELLENGREBEL den %-Satz der ♀ *An. maculipennis* mit reifen Eiern im Mai und August am höchsten, am niedrigsten in der 2. Hälfte des Juni.

Im Winter kann man, wie ich OSTERWALD und TÄNZER bestätigen kann, *An. maculipennis*-♀, trotz Blutnahrung, nicht zur Eiablage bringen. Sie sind eben darin an ganz bestimmte Jahreszeiten angepaßt.

Manche Mückenarten sind bei der Eiablage sehr wählerisch, besonders die meisten An., während *Stegomyia* in allen möglichen Wassertümpelchen ihre Eier ablegt (vgl. speziell auch LAMBORN 1922).

Ich sah in Kamerun Stegomyiaeier sogar in alten Petroleumkannen, die deutlich nach Petroleum bzw. Karbol rochen, ja selbst in Seifenwasser. Die Gebr. SERGENT fanden An.-Larven sogar in einer 33° C heißen Quelle bei Constantine (Algier).

Auch der Geruch der Erdaushöhlungen, ob frische oder alte, ist nach BOSE für die Eiablage

von Bedeutung. MÜHLENS fand An.-Larven sogar in schmutzigen Kalk-, GALLI-VALERIO und R. DE JONGHE in Jauche-Tonnen.

Einige An. legen ihre Eier lieber in Seewasser, andere in Brackwasser (z. B. *An. albiman. tarsimaculat.* nach DARLING in Wasser mit 80% Seewassergehalt), wieder andere in stehendes, noch andere in fließendes Süßwasser ab und haben sich so an diese Medien gewöhnt, daß bei plötzlichem Einbruch von See- in Süßwasserbrutplätze die Larven absterben, z. B. nach BANKS die Larven von *An. (Myzomyia) ludlowi* THEOB.

Nach SELLA hindert ein Salzgehalt von 13—14 ‰ die Larvenentwicklung von *An. maculipennis*, dagegen konnten Puppen noch bei 24,8 ‰ ausschlüpfen. Bei mehr als 7 ‰ NaCl-Gehalt sah SWELLENGREBEL nur noch wenig *An. maculipennis*-Larven.

Allmählich kann man aber auch Süßwasserlarven an Seewasser gewöhnen, ja, an Wasser, das erheblich salzhaltiger als Meerwasser ist. Ich sah in Viktoria, Kamerun, Larven von *An. funestus* noch in 1%iger NaCl-Lösung gedeihen, DE VOGEL Larven von *An. rossi* noch in 7%iger NaCl-Lösung, wenn die Konzentration der NaCl-Lösung allmählich erfolgte. Ein sehr interessantes Beispiel bezüglich der Anpassung bietet *An. costalis* an der Westküste Afrikas. Während derselbe in Kamerun fast nur kleinere, klare Tümpel bevorzugt, sah ich in dem trockenen Togo, wo die Zahl der Wassertümpel viel geringer ist, *An. costalis*-Larven auch in schmutzigen, durch Enten lebhaft bewegten Tümpeln. METZ fand in Alabama die Larven von *An. crucians* sogar in durch eine Schwefelsäure-(H_2SO_4)-Fabrik verunreinigtem Sumpfwasser, das keine Fische und von Pflanzen nur Algen aufkommen ließ. Wichtig ist, daß einige An., wie z. B. *An. culicifacies*, nur in klarem, fließenden Wasser Eier ablegen, nach DARLING auch *An. albimanus*, der aber auch in allen anderen Wasseransammlungen brütet, (nach MAC DONALD auch *An. argyritarsis*, nach BAGMANN (1921) *An. pseudopunctipennis*). Einige Arten, wie *An. albimanus* und *pseudopunctipennis* bevorzugen sonnige, andere, wie *An. malefactor*, schattige Plätze für die Eiablage. Wie ZIEMANN in dem sehr feuchten Viktoria (Westafrika) 1900 feststellte, überdauerten die Larven von *An. funestus* und *costalis* nur wenige Stunden den Aufenthalt in feuchtem Schlamm und waren jedenfalls viel empfindlicher gegen Austrocknung als in dem trockeneren Togo. DANIELS kam zu ähnlichem Resultat. Vgl. hierzu auch E. MARTINI, Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. 1921, H. 11, S. 345.

BRENGUES sah allerdings in Indochina die Larven der Mücken eine gewisse Zeit der Austrocknung widerstehen, ja, LISTON will Anopheleseier und -larven eine Anzahl von Tagen in feuchtem Schlamm erhalten haben.

CELLI und CASAGRANDI haben Larven von An. sogar einer 2tägigen Austrocknung bei 20°, einer 1tägigen bei 35° C widerstehen sehen. Bei 40° widerstanden die Larven der Austrocknung nur 2 Minuten. Das alles erklärt sich einfach durch Anpassung der An. an das verschiedene Klima.

In Europa können jedenfalls Larven in ausgetrockneten Gruben schon kurze Zeit nach einem starken Regen unter Umständen auftreten. Die genauesten Angaben über die Brutgewohnheiten der An. haben wir aus Niederländisch-Indien von SWELLENGREBEL (1922). Nach ihm sind die Larven im Frühling auch viel wählerischer als im Sommer und haben in den verschiedenen Gegenden und verschiedenen Zeiten eine verschiedene Lieblingsvegetation.

Außer der besonderen Beschaffenheit des Brutplatzes ist auch die Jahreszeit von Wichtigkeit für die Ablegung der Eier. LISTON konnte z. B. in Indien während der Trockenzeit in künstlich angelegten An.-Brutplätzen keine Eiablage der An. bemerken, ebenso nicht BRÜNN und GOLDBERG in Jerusalem, während die englische Malariaexpedition in Freetown zu dem entgegengesetzten Resultat kam. Das heißt nichts anderes, als daß in manchen Malariagegenden die Neuerkrankungen gebunden sind an die Regenzeiten, welchen sich die Mücken in ihren Lebensgewohnheiten allmählich angepaßt haben, während in anderen Gegenden auch in der Trockenzeit, falls nur genügende Wasseransammlungen vorhanden sind, eine Vermehrung der An. und damit eine weitere Verbreitung der Malaria möglich ist. Nur in letzterem Falle hätte daher auch die Beseitigung der Wassertümpel eigentlichen Zweck.

Regengüsse haben nach KONSULOFF ganz verschiedenen Einfluß, je nachdem in der betreffenden Gegend *An. superpictus* oder *An. maculipennis* und *pseudopictus* die Malaria überträgt.

In letzteren Gegenden haben die Frühjahrsregengüsse fast gar keine Bedeutung für die Menge der An. im Sommer. Dagegen begünstigen Regen im Juli und August dort stark die Entwicklung der An. In den *superpictus*-Gegenden ist wichtig die Zahl der Regengüsse, wenn dadurch eine Ausspülung der Fluß- und Schluchtbetten erfolgt und damit Vernichtung der Brut.

Die meisten An. bevorzugen zur Eiablage kleine Wasserstellen und bei großen Seen nur die Randstellen, die mit Vegetation bedeckt sind und infolgedessen Schutz gegen Wind und Wellen bieten. Larvenhaltige Wasserstellen, die tiefer als 1 m sind, scheinen, wenn man von Zisternen als Brutstätten absieht, z. B. in Syrien und Palästina, nach meinen Erfahrungen, im allgemeinen nicht beliebt zu sein, sind aber nach E. MARTINI keineswegs selten.

Im übrigen kann man An.-Larven auch in allen möglichen künstlichen Wasseransammlungen sehen, z. B. Wasserkästen, Brunnen, Regentonnen, Kanus usw., sowie in Blumenvasen. Es kommt hierbei sehr auf die betreffende Art an, und je nachdem es sich um Hausmücken handelt oder nicht. Im ersteren Falle sind sie eben gebunden an das Vorhandensein von Wasseransammlungen in der Nähe des Hauses, während in letzterem Falle der Spielraum für die Eiablage ein viel größerer, die Entdeckung der betreffenden Larven daher auch viel schwerer ist.

Je nach den Brutbedingungen unterscheidet E. MARTINI auch zwischen Tümpel- und Dauerbrütern, wie z. B. *An. maculipennis* und *bifurcatus*, die das ganze Jahr hindurch brüten.

Weiteres über Temp.-Bedingungen für An.-Larven.

Ein längeres (monatelanges) Einfrieren in Eis können sie nicht aushalten, (Gebrüder SERGENT [1921], wohl aber einen monatelangen Aufenthalt unter einer Eisschicht (in Albanien EUGLING [1921]). Die untersinkenden Larven kommen dann in wärmere Wasserschichten, wo sie nicht absterben.

LACACE beobachtete Larven von *An. palestinensis*, die sogar 6 Tage unter einer Eisschicht überlebt hatten. Überwinternde Larven, wie von *An. bifurcatus*, scheinen besonders widerstandsfähig gegen Kälte zu sein. Auch bez. der Wärme bestehen gewisse Verschiedenheiten.

In Albanien konnten z. B. nach EUGLING Larven sich noch bei einer Temp. von 35—38° halten, wurden aber bei 40° abgetötet, nach KONSULOFF (1922) in Bulgarien außer den Larven auch fast alle Puppen. Da in Vertiefungen und Mulden der Laubwälder diese Temp. kaum jemals erreicht wird, sind gerade diese Brutplätze sehr wichtig. Dagegen sah ich in Damaskus (Syrien) Larven von *An. superpictus* Temp. bis 42° C stundenlang in ihren natürlichen Brutplätzen aushalten.

9. Anophelinen in Gegenden ohne Tümpelbildung, bzw. auf Schiffen.

LUTZ sah in Südbrasilien epiphytische Bromeliazeen, welche Wasser aufstapeln, in das der *An. lutzi* seine Eier legte.

Es ist das insofern von Wichtigkeit, als wir nunmehr wissen, daß tatsächlich Waldmücken sich finden, welche nicht auf das Vorhandensein von Tümpeln in der Erde angewiesen sind.

Auch die Eriocaulazeen können Mücken beherbergen.

Bei den betreffenden wasserführenden Pflanzen findet man die Wasserbehälter meistens am Grunde breitbasiger, stengelumfassender Blätter, eine Einrichtung, die man am häufigsten bei Monokotyledonen sieht. LUTZ lenkt die Aufmerksamkeit bei solchen Untersuchungen in Tropenländern hauptsächlich auf Nepenthazeen und Freyzinetien.

EBERLE entdeckte An.-Larven auch in wassergefüllten Astlöchern eines Papayabaumes (*Carica papaya*) und in den Blattwinkeln von Kokospalmen, was ich in Duala für *An. costalis* einige Male bestätigen konnte, ebenso, nach mündlicher Mitteilung, WALDOW und HAWORTH (vgl. EDWARDS (1923), auch für *An. praetoriensis*, *argenteus* usw.).

HORNICKER sah an Bord von Schiffen zwischen den Blättern einer Kannazeaart, die von der Besatzung aus Hongkong mitgenommen und in wassergefüllten Gefäßen gehalten wurden, An. Dieselben legten in die Gefäße Eier, so daß die Entstehung von An. und Malariaepidemien auch

auf Schiffen unter gewissen Umständen möglich erscheint. Nach ROQUE können An.-Larven sogar im Bilgewasser von Schiffen vorkommen.

10. Überwinterung.

a) In gemäßigter Zone. In Europa überwintern die dann fast immer befruchteten An.-♀ in Kellern und dunklen Böden, Ställen (*An. superpictus* in Mazedonien in Ställen) usw., wo sie, ohne Blut zu saugen an den Wänden bzw. senkrecht von der Decke hängen; etwas feuchte Luft ist hierfür Bedingung. Nach WERNER können sie dabei eine Temp. von — 10 bis — 20 °C wochenlang ertragen. Wenn die Temp. steigt, saugen sie auch im Winter Blut, und die Ovarien entwickeln sich schnell.

Fig. 29.



Gewisse Anopheles-Brutplätze (nach Ross). (Z. B. für *An. costalis* (Verf.)).

TSUZUKI sah An. selbst bei 7° C überwintern, doch ist dann die Lebensenergie derselben herabgesetzt, und die Körperhaltung wie bei *Culex*, parallel der Wand. Wie TSUZUKI an seinem eigenen Körper zeigte, können aber auch die überwinternden An. zum Stechen gebracht werden und die Malaria übertragen.

Nach EUGLING können in Albanien *An. maculipennis* ♀ auch im Inneren der Strohhalme in Strohdächern überwintern. Dieser interessante Befund verdient auch bei anderen An. Nachprüfung.

Andere An. überwintern als Larven, z. B. *An. bifurcatus*, nach GALLI-VALERIO auch Eier und Larven von *An. nigripes* (ausnahmsweise auch *An. maculipennis*!), nach GRIFFITHS in N.-Louisiana *An. crucians* und *An. punctipennis* im östl. Virginia, nach KÖHLER (vgl. BENTMANN [1923]) im Taurus-Gebirge auch die Larven von *An. superpictus*.

b) In den Tropen. In den Tropen scheint in der Trockenzeit auch die Mehrzahl der ♀ abzusterben. Einige finden sich versteckt an dunklen Stellen der Ein-

geborenenhütten in einer Art Winterschlaf. Indes ist die Auffindung derselben häufig ungemein schwierig. Man findet sie am ehesten noch in Hütten in der Nähe von Wasseransammlungen.

Daniels fand im Hochlande von Britisch-Zentralafrika in der Trockenzeit ebenfalls Larven in den Tümpeln. Nur ist Bedingung, daß das Wasser frisch bleibt.

11. Lebensdauer und Zerstreuung.

In diesem Zusammenhange sei auch auf die Untersuchungen Grassi's hingewiesen, der insgesamt rund 10 000 färberisch gezeichnete Mücken aussetzte und dann sah, wie viele er wieder fangen konnte. Nach 14 Tagen war es nicht mehr möglich, Exemplare wieder einzufangen. Nach Berechnungen E. Martini's würde auf Grund der Beobachtungen Grassi's die kürzeste durchschnittliche physiologische Lebensdauer 14 Tage betragen. Hierbei dürften Wärme, Licht, Feuchtigkeit, Art der Mückenbehausungen, Farbe, Geruch, Viehstall, Bewegung des Viehes zweifellos von erheblicher Bedeutung für die Lebensdauer und auch für die Zerstreuung der Mücken von Bedeutung sein. Auch ist zu berücksichtigen, daß, wie schon an anderer Stelle erwähnt, Wanderungen der Mücken aus bisher unbekannten Ursachen erfolgen können. Vgl. auch Schüffner und hier Hylkema (1921) unter Epidemiologie.

Bezüglich Biologie sei auf die Arbeiten Galli-Valerio's, Nuttall's, Shipley's, Bentley's, Christopher's, Grünberg's und Eysell's in diesem Handbuche verwiesen, ferner von Howard, Dyar u. Knab, Prell, E. Martini, Grassi und Sella, Wesenberg Lund, Swellengrebel u. Schüffner u. Swellengrebel de Graaff u. a.

E. Malariaübertragende Anophelinen.

Einige Kennzeichen der wichtigeren Überträger.

a) In Europa:

An. maculipennis: Auf Flügeln 4 ziemlich deutliche Flecke, Kostalrand ohne Flecke. In Nord-Europa häufigste Art, gern brütend in sonnigen Freilandtümpeln, überwintert als Mücke. In Nord-Europa wichtigste Malariamücke.

An. bifurcatus: Flügel ungefleckt, brütet meist in halbschattigen Freilandtümpeln und Quellen. Im Gebirge häufiger als *An. maculipennis*, überwintert als Larve.

An. nigripes (plumbeus) bildet mit 1 und 2 die nordeuropäischen An.-Arten, viel kleiner und dunkler als die vorigen. Brütet im Wasser von Baumhöhlen. Vgl. auch Blacklock und Carter (1920).

An. superpictus (palaestinensis bzw. *macedoniensis)* in Südeuropa und Orient. Flügel gefleckt, Kostalrand mit 5 Flecken, der Basalfleck kleiner als die anderen.

b) In den Tropen:

An. culicifacies: Sitzt wie *Culex*. Flügelkosta schwarz, mit 4 kleinen gelben Flecken. Tarsen schwarz.

An. listoni: 4 weiße Flecken auf Kosta, größter nahe bei Flügelbasis. Weißer Querstreifen mitten über Flügelgeäder.

An. stephensi: Flügelkosta mit 4 breiteren schwarzen Flecken, 2 kleinere an der Basis, der dritte breiteste greift auf 1 Längsader über.

An. funestus: Kosta hat 6 weiße Flecke; Fleck an Basis hat eine helle Lücke.

An. costalis: 6 weiße Flecken, von denen die 3. und 6. auf die Hilfsvene übergreifen und durch schwarze Fleckchen unterbrochen sind.

An. albimanus: Endglieder der Tarsen des 1. Beinpaares weiß. Abdominalsegmente mit dreieckigem grauem Fleck.

An. lutzi: Nur 4 mm lang. Kosta mit 3 kleinen gelben Flecken. Auf Rücken 5 weiße Längslinien.

Einige weitere besonders wichtige Überträger, bei denen experimentelle und auch spontane Infektion erwiesen ist, sind folgende:

An. albimanus, in Westindien, Zentral-Amerika, im tropischen Süd-Amerika und Brasilien (NEIVA), Panama-Kanalzone (LE PRINCE), St. Lucia (NICOLLS).

An. bifurcatus, in Süd-Europa (ROBERTSON), speziell auf dem Balkan und in Griechenland einer der gefährlichsten Überträger, ferner in Klein-Asien, Syrien (ZIEMANN), Palästina (MÜHLENS, SEWELL und MC GREGOR). Im Frühling vorherrschend, am Ende des Jahres *An. maculipennis* häufiger. *An. bifurcatus* stach in Palästina auch im Winter, wenn aus Zisternen aufgescheucht (ZIEMANN).

An. christophersi (Ostindien).

An. culicifacies (Ostindien), von FRY in Deli in 5% infiziert gefunden, von STEPHENS und CHRISTOPHERS in Madras und Ennur in 4, 6 bzw. 8,6%, nach PERRY in Jeypore Perniziosa übertragend. Nach BAHR in Ceylon am Tage nicht in den Häusern. In Ceylon in den Reiskulturen. In der Nähe der Reisfelder Milzindex 83%, schon $^1/_4$ engl. Meile entfernt nur 7,4%.

An. costalis, in Westafrika, Brit.-Zentralafrika, Uganda und Mauritius. Von STEPHENS, CHRISTOPHERS und ZIEMANN als Ma.-Überträger erkannt (nach DUTTON und TODD auch am Kongo, auch in Südarabien).

An. funestus, in Westafrika (Kamerun [ZIEMANN], Kongo und besonders in Garua, Hinterland von Kamerun). Nach Vorwerk bedingt er in Garua auch in der Trockenzeit Neuerkrankungen, auch in Südarabien.

An. listoni, überträgt nach KINOSHITA in Formosa die Perniziosa bei hoher, nicht schwankender Temp., nach PERRY in Jeypore die Quartana, nach LISTON in Burma Ma.-Überträger.

An. ludlowi, Malayenstaaten, Niederl.-Indien (meist nur an der Küste), brütet nach SWELLENGREBEL in mit Algen bedeckten Salzwassertümpeln (SCHÜFFNER und VAN DER HEYDEN), ferner in China, Formosa, Philippinen (Andamanen) Überträger der Perniziosa (SWELLENGREBEL und SWELLENGREBEL DE GRAAF (1920)). Nach SCHÜFFNER und HYLKEMA (1921) an der Westküste Sumatras Hauptüberträger.

An. lutzi in Brasilien.

An. maculatus (früher *willmori*), Malayenstaaten, Ceylon, China, Philippinen. Nach WATSON brütend in klaren, schnellfließenden Gebirgswässern; dort angeblich immer schwere M. In höheren Gebirgen Ceylons nach MANSON-BAHR nicht mehr Überträger. In Sawantwadi (Ostindien) nach STRICKLAND (1923) Hauptüberträger.

An. maculipennis, in Europa, Nordafrika und in Nordamerika, z. B. in Arkansas; auch in Kalkutta (nach HERMS), in Syrien, Palästina (nach CROPPER). Ihm verwandt *quadrimaculatus* und *occidentalis*.

An. quadrimaculatus, im Süden der U. S. An Gefährlichkeit nachstehend dem *An. crucians* und *punctipennis*.

An. sinensis, überträgt nach KINOSHITA auf Formosa nur die T., ist durch Perniziosa-Pa. nach K. überhaupt nicht zu infizieren. Nach P. H. BAHR auch in Ceylon M.-Überträger, ferner nach WATSON in den Malayenstaaten. Nach P. H. BAHR am Tage nicht in den Häusern in Ceylon zu finden.

An. stephensi (Ostindien), von FRY in Deli in 4% infiziert gefunden. In Bombay nach BENTLEY Hausmücke, auch in Kalkutta. Brütet in Zisternen, Filterkerzen usw. und künstlichen Wasserstellen, die nicht der Sonne ausgesetzt sind, z. B. noch in 20—30 Fuß tiefen Brunnen, ferner in Mesopotamien.

An. superpictus (sinensis), Südeuropa, Griechenland, Kleinasien, Syrien, Palästina. Nach DOFLEIN in Mazedonien neben *An. maculipennis* Überträger. Brütet dort auch in fließendem Wasser. Im Jordantal nach MANSON-BAHR noch neben *palestinensis*, *fragilis* und *bifurcatus*.

Liste über einige wichtigere malariaübertragende Anophelinen, geographisch geordnet.

Wo hier Literaturangaben fehlen, vgl. im übrigen Text.

1. Europa.	a) Nord-Europa:	*An. maculipennis*	(im Hamburger Tropeninstitut wiederholt auch mit Perniziosa infiziert, 1917 und 1918 auch von ROUBAUD.)
		An. bifurcatus u. *plumbeus*	scheinbar von viel geringerer Bedeutung, im allgemeinen auch erheblich seltener.

b) Süd-Europa: *An. maculipennis* und *superpictus (palaestinensis* bzw. *macedoniensis)* in Mazedonien, nach COT und HOVASSE, *An. bifurcatus* seltener, vgl. auch WENYON (1921). Nach E. MARTINI und BENTMANN (1923) *An. superpictus* hauptsächlich Überträger in gebirgigen Gegenden. Nach CARDAMATIS in Mazedonien *An. maculipennis* vorherrschend in Ebenen, in Griechenland *superpictus*, in Italien *An. maculipennis*, *bifurcatus*, *superpictus* und *pseudopictus*.

2. Asien. Klein-Asien: *An. maculipennis*.

Syrien: *An. bifurcatus* (ZIEMANN), *An. maculipennis* (MÜHLENS), *superpictus* BENTMANN (mit KÖHLER) 1923, ZIEMANN.

Palästina: *An. maculipennis*, *bifurcatus*, *superpictus*, *palästinensis*[1]) (vgl. MÜHLENS u. ANGUS (Palestine Report 1919); ferner MANSON-BAHR, *mauritianus* (JAMES) (1920).

Mesopotamien: Arabien: } *An. stephensi* (Gegend von Basra), *barbirostris*. *(arabiensis)*.

Ost-Indien: *An. thurkhudi* (Perniziosa), *culicifacies* (Perniziosa), *fuliginosus* (Perniziosa), *listoni*, *stephensi* (Perniziosa); *maculatus*, *ludlowi*, *maculipalpis*. nach PERRY in Jeypore Überträger der Perniziosa.

Ceylon: *An. maculatus*, Überträger der Perniziosa (SENIOR WHITE).

Hinterindien: *An. ludlowi*, *maculatus*, *umbrosus*, *Willmori*.

Malayenstaaten: (Malaria Reports 1909) in hügeligen Gegenden *An. maculipennis* der Überträger, in offenen Sumpfgegenden *An. aconitus* und *fuliginosus*, in niedrigem Sumpfdickicht *An. umbrosus*.

Niederl.-Indien: *An. umbrosus* (Perniziosa), *fuliginosus* (Q.), *ludlowi* und *aconitus* (Perniziosa) (SCHÜFFNER und VAN DER HEYDEN), ferner *sinensis*, *barbirostris*, *rossi*, *albirostris* in Sumatra (SCHÜFFNER und SWELLENGREBEL).

Interessant ist folgende Tabelle (SWELLENGREBEL, SCHÜFFNER u. SWELLENGREBEL DE GRAAF).

Experimentell gelungene Mückeninfektion				Natürliche Mückeninfektion		
	Perniziosa	Tertiana	Quartana		untersucht	infiziert
An. ludlowi	100 %	80 %	4,7 %	*ludlowi*	6204	219 (4,34 %)
sinensis	5 %	40,6 %	1 %	*sinensis*	4580	6 (0,13 %)
umbrosus . . .	—	5 %	—	*rossi*	714	4 (0,56 %)
barbirostris . .	—	13 %	—	*barbirostris* . .	573	3 (0,53 %)
punctulatus . .	4,3 %	—	—	*punctulatus*. . .	1391	0 (0,0 %)
kochi	—	16,7 %	—	*kochii*	540	0 (0,0 %)
albotraeniatus .	—	—	—	*rossi* var. *indef.*	2531	1 (0,04 %)
rossi var. *indef.*	—	—	—	*fuliginosus* . . .	657	2 (0,3 %)
leucosphyra . .	—	—	—	*aconitus*	1139	0 (0,0 %)
				maculatus . . .	34	0 (0,0 %)
				karwari	32	0 (0,0 %)

Vgl. auch SCHÜFFNER u. SWELLENGREBEL (1917), SCHÜFFNER und VAN DER HEYDEN (1917), ferner VAN BREMEN, WALCH und WALCH-SORGARAGER (1921), Kap. VII und SCHÜFFNER u. HYLKEMA (1921), die in Belawan (Niederländisch-Indien) 20—30 % An.-Infektion fanden.

Japan: *An. jesoensis* (T.) nach TSUZUKI 1909.

Formosa: *An. jesoensis (sinensis)*, künstliche Infektion mit T. und *formosaensis I* (= *annulipes* und *rossi* künstliche Infektion mit Q. (Nach TSUZUKI 1902).
An. sinensis-Zeit = T.-Zeit
An. listoni-Zeit = Perniziosa-Zeit
An. annulipes u. *fuliginosus* = Q.-Zeit } nach KINOSHITA 1906
(Vgl. auch TAKAKI 1910.)

---

[1]) *An. palaestinensis*. Eine Varietät davon wahrscheinlich *An. thurkhudi*. (In Südspanien, Nordafrika und Ostindien.) Nach MANSON-BAHR in Ägypten wahrscheinlich neben *An. superpictus*, *pharoensis* Überträger.

		An. fuliginosus in Ostindien von ADIE nie infiziert gefunden, wohl aber von P. H. BAHR auf Ceylon.
	China:	*An. maculatus, minimus* (nach JAMES 1920), *sinensis* (Perniziosa ?).
	Philippinen:	*An. febrifer* und *maculatus* (scheinbar die gefährlichsten, besonders *febrifer* (nach WALKER und BARBER 1914 und 1915), *rossi, barbirostris* und *sinensis. An. febrifer* künstlich infiziert in 66,6 %, *maculatus* dito, *An. rossi* 18,71 % (auch Übertragung auf den Menschen gelungen), *sinensis* 5,9 %. Natürliche Infektion von BARBER bei *An. ludlowi, umbrosus* und *maculatus* nur wenig gefunden.
3. Afrika.	Algier:	*An. maculipennis, algeriensis* (SERGENT 1910), *hispaniolensis* (ED. u. A. SERGENT 1910), *chaudoyei* (FOLEY und IVERNAULT).
	Senegal-Gebiet:	*An. costalis.*
	Ober- u. Nieder-Guinea:	*An. costalis, funestus* (ZIEMANN), in Kamerun am Wuri auch *An. ziemanni.*
	Nigeria:	*An. costalis* und *funestus* (JOHNSON 1919).
	Zentral-Afrika Uganda:	*An. costalis.*
	Süd-Afrika:	*An. mauritianus* und *maculipalpis* (BOSTOCK 1910).
	Mozambique:	*An. costalis* (HOWARD 1910).
	Madagaskar:	*An. costalis* und *funestus* (BROWN 1907).
	Mauritius:	*An costalis* (R. ROSS).
	Abessynien:	*An. chaudoyei* (ROSS 1910).
	Khartum:	*An. costalis* (BALFOUR 1903).
	Ägypten:	*An. pharoensis, maculipennis, thurkhudi* u. *superpictus* (besonders während des Weltkrieges) (ROSS 1910, BAHR 1918, JAMES 1920, MANSON-BAHR 1920. Vgl. auch SEARLIE.
4 Amerika	Vereinigte Staaten:	*An. crucians* (Perniziosa), *punctipennis, An. quadrimaculatus* (T. u. Q.) (KNAB 1913).
	Kalifornien:	*An. quadrimaculatus* und *punctipennis* (HERMS 1913).
	New-Orleans:	(nach KING 1916) Tertian-Pa. Perniziosa-Pa.
		An. punctipennis 85 % 33 %
		An. crucians nicht versucht 75 %
		An. quadrimaculatus 85 % 23 %
		(Vgl. dazu auch MITZMAIN 1916 und 1917.)
		(*An. crucians* nach METZ (1919) in Nord-Louisiana in 1,18 % natürliche Infektion gefunden.)
	Antillen: Insel Trinidad:	*An. argyrotarsis*, T. (ZIEMANN).
	Jamaica:	*An. albipes* und *punctipennis* (PROUT 1909).
	Cuba:	*An. albipes (cubensis).*
	Panama-Kanal-Zone:	*An. albimanus* 70,8 % T., *An. pseudopunctipennis* 12,9 % künstliche Infektion (DARLING 1909).
	(In Colon und Gatun auch	*An. tarsimaculatus* (LE PRINCE und ORENSTEIN, DARLING.)
	Surinam:	(vgl. BONNE-WEBSTER 1921).
	Brasilien:	*An. albimanus* und *argyrotarsis* (T.) (LUTZ 1903, NEIVA 1909). *An. brasiliensis* (nach GODOY und PINTO 1922).
5. Australien	und Brit. Neu-Guinea:	*An. annulipes* (BREINL 1912).
	Süd-Neuguinea:	*An. barbirostris* (SWELLENGREBEL).
	Neu-Pommern:	*An. maculipennis* (MÜHLENS und *annulipes* (CLELAND, BRADLEY und MAC DONALD 1916).

Die Liste soll nur einen ungefähren Überblick geben und macht, da fortwährend neue Untersuchungen stattfinden, auf Vollständigkeit keinen Anspruch.

Beispiele von Malaria praktisch nicht übertragenden Anophelinen.

1. Z. B. *An. rossi*, in Ostindien, in Wirklichkeit kein Malariaüberträger. BENTLEY fand unter 329 *An. rossi* in Kalkutta, 496 in Mian Mir und 369 in Ennur keine Sporozoiten, STEPHENS und CHRISTOPHERS und CORNWALL ebenfalls nicht in Madras und Ennur.

2. *An. malefactor*, am Panama nach DARLING } nicht Überträger der
3. *An. jamesi*, in Bombay nach BENTLEY } Malaria.
4. *Sironella gracilis* THEOBALD dito, nach BRUCK und DE ROOK (1922).

Als Resultat aus dem Vorstehenden ergibt sich:

1. Die einzelnen Arten sind, abgesehen von den mehr oder weniger ganz refraktären, nicht gleichmäßig zu infizieren. Z. B. erwies sich in Niederl.-Indien (vgl. oben) *An. ludlowi* in 4,34% natürlich infiziert, *An. fuliginosus* nur in 0,3%.

MITZMAIN konnte ferner *An. punctipennis* nicht mit Perniziosa infizieren, *An. quadrimaculatus* aber in 13,8%, letzteren nicht mit T., wohl aber *crucians*.

2. Dieselbe An.-Art kann, je nach der Örtlichkeit, Überträger sein oder nicht. Z. B. ließ sich nach MITZMAIN *An. punctipennis* in Nordamerika nicht überall infizieren.

Ähnliches wurde bei *An. aconitus* gefunden. Während ferner BENTLEY in Bombay *An. rossi* nicht infizieren konnte, war das nach DE VOGEL in Niederl.-Indien und auf den Philippinen möglich. DE VOGEL erklärt dies mit dem Salzgehalt der betreffenden Brutplätze, wie ja überhaupt Brackwasser günstige Brutbedingungen zu schaffen scheint. (Vgl. z. B. auch CHRISTOPHERS, der auf den Andamanen die Brackwasser-An. als Überträger fand, die Reisfelder-An. nicht.)

Für den Nachweis der Infektionsfähigkeit einer An.-Art ist es nötig, mit einer möglichst großen Zahl zu experimentieren (mindestens mehreren 100), um die Fehlerquellen zu vermeiden, und vor allem nicht nur die Magen-, sondern besonders Speicheldrüseninfektion zu berücksichtigen, da nur die letztere sichere Maßstäbe gibt. Wir müssen auch beachten, daß im allgemeinen die natürliche Infektion — meist nicht höher als bis 4% — weit hinter der künstlichen zurückbleibt. Bei der letzteren kann man ja unter günstigen Umständen 100% erreichen (vgl. SWELLENGREBEL, SCHÜFFNER und SWELLENGREBEL DE GRAAFF, die mehrere Tage hintereinander saugen ließen).

F. Fang und Zucht der Mücken.

1. Der Larven.

Die Eier in der Natur zur Zucht zu sammeln, lohnt sich nur bei den in zusammenhängenden Massen und kahnförmig abgelegten Kulizineneiern. Einfacher ist der Fang von Larven. Ob ein Wasserspiegel sehr larvenhaltig ist, sieht man an kleinen Einziehungen an der Wasseroberfläche, die die Larven durch ihr Atmungsrohr, bzw. ihre Stigmen bedingen, sowie an den Bewegungen der Larven, die bei *Anopheles* mehr in horizontaler, bei *Culex* mehr in schräger, oft fast vertikaler Richtung erfolgen. Am besten, man wartet, bis die bei Annäherung des Menschen meist flüchtenden Larven wieder an die Oberfläche zurückgekehrt sind.

Manche Larven können ziemlich lange unter Wasser bleiben; es hängt das mit von der Temperatur ab. Man schöpft mit schnellem Griff von der Wasseroberfläche ab. Zum Schöpfen kann man Kannen, Schalen, Teller aller Art benutzen, am besten solche, die mit Stiel versehen. VODERMANN fängt mit einem kleineren Netz (Kätscher). Man versetzt dann die Larven recht vorsichtig in ein Standgefäß mit reinem Wasser, das mit Wasserpflanzen, Algen, besetzt und frei von Wasserkäfern, bzw. deren Larven oder anderen Feinden ist. Das Gefäß wird oben mit Mückengaze zugebunden. Das Wasser ergänze man alle 2—3 Tage, am besten wieder aus dem natürlichen, ursprünglichen Brutplatze, um so auch den Larven Nahrung zuzuführen. Notwendig ist, die Brutgläser ruhig stehen zu lassen, je nach der Art der An. im Hellen oder Dunklen oder Halbschatten. Falls die betr. Larven nur in strömendem Wasser gedeihen, muß man für Zu- und Ablauf sorgen. Wenn der Eintritt des Puppenstadiums das nahe Ausschlüpfen der Mücken ankündigt, empfehle ich, dem Brutgefäß einen großen Glastrichter aufzusetzen. Die Tiere schwärmen dann in die Höhe und können, nach Entfernen eines Wattepfropfens, leicht der Reihe nach im Reagenzglase für

experimentelle Untersuchungen usw. aufgefangen werden. Die Wände des Glases müssen, ebenso wie die unten zu erwähnenden Fanggläser, völlig trocken sein, da die Mücken sonst an den mit Wasser bespritzten Stellen kleben bleiben und sterben.

Zur Züchtung der Mückenbrut sei nach E. MARTINI's Vorgängen auf das Piszidin als Futter für die Mückenlarven verwiesen, erhältlich bei G. HABERLÉ, Hamburg 23, Börnerstr. 36. Anweisung beiliegend. Nach LAMBORN (1922) können die Larven der freilebenden An. leicht gezüchtet werden in Wasser, das fast Reinkultur von *Euglena* (wahrscheinlich *Euglena viridis*) aufwies.

2. Der erwachsenen Mücken.

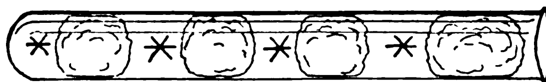
Wenn man sich die Mücken nicht selber aus Larven heranzüchtet, empfiehlt es sich, die Tiere in den Häusern mit einem Lampenzylinder, dessen untere Öffnung mit Gaze überspannt ist oder mit einem Reagenzglase — nicht mit einem Netz — zu fangen, indem man das betreffende Gefäß schnell über die an der Wand sitzenden Tiere stülpt und dann mit Watte verschließt. Durch vorsichtiges Vorschieben von mit Mull überzogenen Wattekügelchen kann man in einem Glase 3—6 Mücken nacheinander fangen, Fig. 30.

An Watte haken die Beinklauen der Mücken zu leicht fest, und die Tiere werden leicht beschädigt. In Europa fängt man die Tiere am leichtesten in dunklen, feuchten Ställen oder Kellern, während der kühlen Jahreszeit. In den Tropen gilt es, die Lebensgewohnheiten der betreffenden Art erst zu studieren, wenn man Erfolg haben will.

Für experimentelle und Zuchtzwecke bringt man die Mücken in einen besonderen Brutkasten, bei dem zwei gegenüberliegende Seiten am besten aus herausnehmbaren Glasplatten, zwei aus Gaze bestehen, und dessen Füße zum Schutze gegen Ameisen in Ölnäpfchen stehen.

Auf Expeditionen wählt man ein zusammenklappbares Modell, vgl. Fig. 31. Auf dem Boden befindet sich ein Gefäß mit klarem Wasser zur Eiablage, bzw. zum Trinken, in welches man einige Algen hineinbringt. An der einen Querwand ist ein ringförmiger Ausschnitt mit einschnürbarer

Fig. 30.



Reagenzglas mit gefangenen Stechmücken, die durch Wattekugeln getrennt sind (EYSELL).

Manschette angebracht, um den Vorderarm zur Blutnahrung für die Mücken in den Kasten einführen zu können.

An.-♀ füttert man alle 2, spätestens alle 3 Tage mit Menschenblut.

BANCROFT und GRASSI u. a. fütterten ihre Mücken mit Früchten, z. B. mit Bananen, Kirschen, Aprikosen, Wasser- und Wintermelonen, Äpfeln und indischen Feigen, LUTZ mit Honig, DARLING und ADIE mit Datteln. Man muß Wasser wie Früchte aber täglich erneuern.

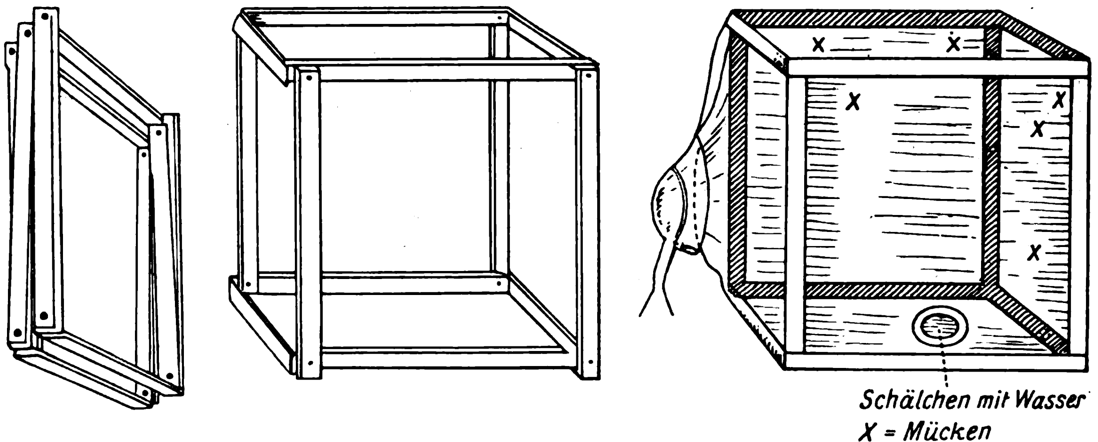
An. punctipennis konnte von MAYNE (1922) mit Datteln und Wasser (bei einer Temp. von 45—75° F.) sogar bis 231 Tage am Leben erhalten werden. Durchschnittlich blieben 22 *An. punctipennis* 100 Tage am Leben, 4 *An. crucians* 65 Tage. Er schob ein- bis mehrmals Blutnahrung ein.

Die Fütterung mit Fruchtsäften und Früchten macht aber zuweilen Schwierigkeiten. Äpfel und Bananen scheinen jedenfalls bei Kulizinen die Oozystenbildung zu beeinträchtigen. Auch kommt es bei der Ernährung mit Früchten nicht zur Eiablage. Bei weitem am bequemsten ist m. E. Ernährung mit Menschenblut. Will man bei Infektionsversuchen die ganze Entwicklung der Oozysten verfolgen, füttert man natürlich nur das erstemal mit Menschenblut, später mit Tierblut, bzw. vorsichtig mit Datteln oder Rosinen.

Oft ist die Blutgier selbstgezüchteter Mücken nicht groß, wie auch KINOSHITA berichtet, der infolgedessen lieber in den Viehhütten gefangene Mücken für die Malariaübertragungsversuche verwandte.

Am meisten Aussicht eine Infektion zu erzielen, hat man bei selbstgezüchteten An., welche bereits kräftig mehrfach menschliches Blut gesogen haben und bereits befruchtet sind. (Nach DARLING wäre allerdings Befruchtung nicht notwendig.) Bei Proteosomazüchtungsversuchen mit *Culex pipiens* setzt man die infizierten Vögel mit dem betreffenden Käfig in den Brutkasten.

Fig. 31.



Modell eines zusammenlegbaren Mückenbrutkastens.

Im Käfig selbst befestigt man einen Baumzweig als Sitz für die Mücken. EYSELL hängt darin einen täglich neu anzufeuchtenden, größeren Wattebausch auf, sowohl um die Feuchthaltung der Luft zu erhalten, als auch zum Trinken, da die Tiere Feuchtigkeit dieser Art lieber nehmen als Wasser aus Schälchen. Im allgemeinen lassen sich Kulizinen, besonders Stegomyia, in der Gefangenschaft bedeutend besser halten als An. Wenn man Mücken im Herbst für Infektionsversuche fängt, muß man die Temp. für die Brutkästen nur ganz allmählich steigern, da sonst viele Tiere eingehen. Auch muß der Fettkörper erst zu schwinden beginnen, ehe die Stechlust beginnt. Von vornherein muß man sich bei allen Infektionsversuchen auf einen großen Abgang durch Tod gefaßt machen. Man schließt am besten diejenigen Weibchen aus, bei denen die Eier bereits deutlich durch den angeschwollenen Leib hindurchschimmern. Die Fütterung erfolgt bei den meisten Arten am besten in der Dämmerung bzw. in der Dunkelheit. Eine Infektion gelingt am besten in der Fieberzeit, da dann die An. am stechlustigsten sind. Bezüglich Einzelheiten vgl. auch DARLING und die Arbeiten der Amerikaner auf den Philippinen. (WALKER, LINNWOOD, BARBER, ferner E. MARTINI). PITTALUGA konnte, wie wohl die meisten Autoren, im Winter (in Spanien) keine Infektion der An. erzeugen, wohl aber MÜHLENS u. KIRSCHBAUM (1921) in Hamburg (Kap. VI); ferner WENYON (1921) (Kap. VI), der 4 *An. maculipennis* und von 20 *An. superpictus* 15 im Winter infizieren konnte.

Stechlust ist bei An. nicht nur nach der Art, sondern auch nach den Individuen, recht verschieden. Kurz vor dem Absatz der Eier schien mir auch die Stechlust vermindert zu sein. Für praktische Zwecke, besonders für orientierende Infektionsversuche genügend, versuche man folgende Methode:

Man nimmt ein besonders breites Reagensrohr, bzw. auch einen Lampenzylinder, dessen Ende mit Gaze zugebunden ist, bringt einen An. (frisch gefangen und mit blutleerem Magen oder einen frisch ausgeschlüpften) herein, entfernt den Gazeverschluß und läßt ihn in der Dämmerung an einem chronisch Malariakranken saugen. Durch leises Klopfen kann man den An., wenn er überhaupt zum Stechen zu bringen ist, veranlassen, sich auf die Haut niederzulassen und zu stechen.

Nach vollendetem Blutsaugen bringt man den Gazeverschluß wieder an und legt das Röhrchen so auf einen am Boden mit etwas Wasser bedeckten Teller, daß nur der mit Gaze bedeckte Rand des Röhrchens das Wasser berührt. Auf ähnliche Weise richtet man Reagensgläser in gewünschter Zahl her und zeichnet jedes Röhrchen mit Angabe von Infektionsquelle, Datum und Stunde des Saugens. Den Teller stellt man an einen warmen Ort (eventuell Brutofen bei 20—24°) und kann nun alle 12 Stunden durch Sektion einer neuen Mücke die Sporogonie prachtvoll verfolgen. Je nachdem es sich um Nacht- oder Tagesmücken handelt, wählt man einen dunklen oder helleren Aufbewahrungsraum. Alle 2—3 Tage gibt man ein neues Blutmahl. Allerdings gelingt es bei diesem Verfahren nur ziemlich selten, die An. länger als 8 Tage am Leben zu erhalten. Man wird daher das Sporozoitenauftreten in den Speicheldrüsen seltener zu sehen bekommen als in einem größeren Käfig. (Vgl. oben.) Warnen muß man nur, zu stark infiziertes Blut bei den Blutmahlen zu verwenden, da sonst der An. auch an den Folgen der zu starken Infektion sterben kann. DARLING nimmt nur Leute, die mindestens 1 Gameten auf 500 Leukozyten aufweisen.

Nach DARLING zeigten sich

nach 1maligem Blutsaugen An. infiziert in 26%, nach 2maligem in 46%,
nach 3maligem Blutsaugen An. infiziert in 62%, nach 4maligem in 66,6%.

Damit stimmt überein, daß man in den Hütten stark chronisch infizierter Eingeborener auch ev. bis zu 20% und mehr der An. infiziert finden kann. SCHÜFFNER und HYLKEMA (1921), vgl. Prophylaxe, fanden in Belawan (Niederl. Indien) 20—30% An. infiziert, E. MARTINI in Mazedonien nur etwa 2%.

G. Konservierung,

1. Der Larven

erfolgt am besten in 70—80%igem Alkohol in kleinen, bis oben gefüllten, zylindrischen Gläsern. 3—4% Formalin härtet zu stark.

Die Larven liegen in dem Glase zwischen zwei mit Seidenpapier umhüllten Wattekügelchen, die beim Transport das Hin- und Herstoßen derselben in dem Alkohol verhindern. Bei Alkoholkonservierung verschließt man mit Gummi arabicum, bei Formalinkonservierung mit Schellack (FÜLLEBORN).

2. Der Mücken,

a) feucht, genau wie bei den Larven.

b) In Kanadabalsam in hohlem Objektträger, auch bei Larven anzuwenden.

Man überträgt die Larven, bzw. die Mücke, nach mehrtägigem Härten in 70%igem Alkohol, dann einige h in 99%igen, etwa 12 h in Xylol, darauf einige Stunden in Xylol-Kanadabalsam, zuletzt in Kanadabalsam und hohlen Objektträger, oben Abschluß mit Deckglas. Andere konservieren in Paraffin. liquid.

KING empfahl gleiche Teile von reiner Karbolsäure und abs. Alkohol. Nach 15—30 Minuten Einbetten in Terpentinkolophonium, welches besser sein soll als Kanadabalsam.

c) trocken.

Man nadelt die Mücke, sticht dann die betreffende kleine Nadel durch ein zu zeichnendes Kartenblatt, das darauf mit größerer Nadel auf einer Korkplatte befestigt wird. Die Korkplatte kommt in ein mit Vaselinerand versehenes breites Glasgefäß mit eingeschliffenem breitem Deckel. Den Boden des Gefäßes bedeckt man mit Kalziumchlorid, auf das man Watte und zuletzt Papier deckt. In den Tropen schimmeln sonst die wertvollsten Sammlungen.

Für den Versand schlägt man die Mücken in Seidenpapier ein, trocknet sie in der Sonne, und legt sie in ein luftdichtes, durch Leukoplaststreifen abgeschlossenes Gefäß, dessen Boden ebenfalls mit ausgeglühtem Kalziumchlorid, überdeckt von festgestopfter Watte, bedeckt ist, Der Inhalt darf beim Transport nicht hin- und herkollern.

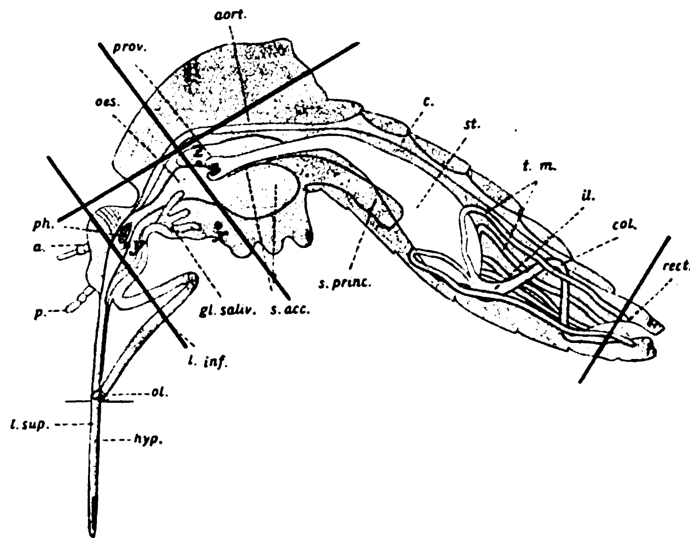
H. Sektion der Mücken

(muß schnell nach dem Tode des Tieres vorgenommen werden).

1. Des Magens.

Man betäubt eine Mücke durch Chloroform oder Äther bzw. Zyankali (das letztere läßt die sterbenden Mücken die Flügel ausbreiten), spießt mit einer spitzen Nadel in der Gegend von z (vgl. Fig. 32) das Tier auf, schneidet Flügel und Beine ab, legt den Rumpf und Kopf auf einen auf dunkler Unterlage ruhenden Objektträger, träufelt einen Tropfen 0,85 NaCl-Lösung bzw. 6 % Formalin auf und setzt nun einen stumpfen, feinen Spatel auf den vorletzten Leibesring, worauf man den ganzen Leibesinhalt (d. h. Magen bis zum Proventrikulus einschließlich MALPIGHI'scher Gefäße und Ovarien) herauszieht.

Fig. 32.



Vertikalschnitt durch eine Mücke.
Aus: PROWAZEK, Handbuch der pathogenen Protozoen, 10. Lieferung, 1921.

Um vorzeitiges Abreißen der Gedärme zu vermeiden, schneidet man am besten rechtzeitig den Vorderdarm vor dem Proventrikulus ab. Dann saugt man mit Filtrierpapier die durch Schüppchen, Zellen usw. verunreinigte Kochsalzlösung auf, setzt neue Kochsalzlösung hinzu und läßt vorsichtig ein Deckgläschen, welches man, nach FÜLLEBORN, um ein Festkleben der Präparate zu verhüten, mit einem Vaselinetuch eingerieben hat, auf das Präparat fallen, darauf achtend, daß MALPIGHI'sche Schläuche, Magen, Ösophagus, nicht aufeinander, sondern nebeneinander zu liegen kommen. Um keinen Druck auf die zarten Gewebe auszuüben, legt man schon vorher zweckmäßigerweise rechts und links von dem Präparat je einen schmalen Streifen Fließpapiers unter das Deckgläschen. Durch Aufträufeln immer neuer Kochsalzlösung unter den Rand des Deckglases und immer neues Absaugen des Wassers von der entgegengesetzten Seite kann man schließlich ein sehr sauberes, übersichtliches Präparat erhalten.

Um eine gleichmäßige Ausbreitung des Objektes bei Mückensektionen auf dem Deckgläschen, bzw. Objektträger zu erzielen, empfiehlt PERRY, einen kleinen Tropfen Galle auf diesen auszubreiten.

Sind die Eierstöcke schon sehr groß und macht das Herausziehen der Eingeweide Schwierigkeiten, empfiehlt sich, die Eierstöcke einzeln abzutrennen. Will man bei künstlich infizierten An. bzw. bei Proteosomeninfektionen bei Kulizinen, das Ookinetenstadium beobachten, muß man

den blutgefüllten Magen eröffnen und von dem Inhalt Ausstrichpräparate bzw. solche mit dickem Tropfen machen.

Um die Oozysten bzw. die die Magenwand durchbohrenden Ookineten, zu sehen, muß man das im Magen befindliche Blut nach spontaner Ruptur des Magens bzw. Anstechen desselben, durch physiologische Kochsalzlösung bzw. 6 % Formalin, 0,85 NaCl-Lösung ausschwemmen (vgl. oben) und dann die Magenwand mit Öl-immersion untersuchen. Auch ein vorsichtiges Abpinseln der Innenfläche des Magens von Blutresten ist zu empfehlen. Schonender ist ersteres Verfahren.

Nach dem Tode der Mücke tritt eine schnelle Degeneration und Eintrocknung der Malariaoozysten ein.

Ohne das sorgfältige Auswaschen des Mückenmagens können wir die außen an der Magenwand sitzenden Malariaoozysten nicht entdecken. Man kann die letzteren auch vital färben, indem man seitlich unter das Deckglas Pikrokarminlösung eindringen läßt.

2. Sektion der Speicheldrüsen.

Nach Sektion des Magens usw. legt man den Mückenrumpf auf die Seite (auf helle Unterlage), fixiert ihn wiederum durch Einstich bei Z (vgl. Fig. 32), schneidet dann den oberen Teil des Thorax, vorderen Teil des Kopfes und hinteren Teil des Thorax mit Abdomen ab (vgl. die dicken Linien auf Abbildung), sticht eine Nadel bei y, eine zweite bei x ein und luxiert den Kopf dorsalwärts, worauf die Speicheldrüsen, als traubige Organe hervortretend, aus dem Thorax herausgerissen werden. Hierauf präpariert man unter dem Mikroskop bei schwacher Vergrößerung die Speicheldrüsen nach erneutem Aufträufeln eines Tropfens 0,85 NaCl-Lösung weiter frei. Nützlich ist dabei das Anbringen seitlicher Schutzplatten bzw. Benutzung eines Präpariermikroskops.

Als Aufschwemmungsflüssigkeit für die frei präparierten Speicheldrüsen gebraucht GRASSI eine Lösung von Eiweiß 1, Kochsalz 1,5, Aqua destill. 250.

Zur Untersuchung der Sporozoiten im lebenden Präparat (bez. ihres Eindringens in menschliche r. Bl.) wählte SCHAUDINN menschliches Blut, das durch frisches Serum verdünnt war. Die Untersuchung nahm er auf dem geheizten Objekttische vor.

Die Färbung der Sporozoiten erfolgt nach irgendeiner der ROMANOWSKY-ZIEMANN'schen Methoden.

SCHAUDINN empfiehlt, da selbst 0,85 NaCl- und Eiweißlösung auf die Oozysten und Sporozoiten schädigend wirken kann, als Aufschwemmungsflüssigkeit die Körperflüssigkeit aus dem Abdomen von 6—10 anderen An. zu wählen. Der Praktiker gebraucht 0,85 NaCl.

Für Massenuntersuchungen genügt es durchaus, den durch die dicken Linien (vgl. Fig. 32) eingerahmten Teil des Thorax mit zwei Nadeln, unter Zusatz von Kochsalzlösung, zu zerzupfen und ein Deckgläschen, das durch seitliche Fließpapierstreifen gestützt ist, aufzulegen.

RUGE empfiehlt, das Präparat vorher etwas zu erwärmen. Wenn man die Mücken in feuchter Atmosphäre aufbewahrt, kann man noch 12—24 Stunden nach dem Tode die beweglichen Sporozoiten nachweisen. Nach PERRY (Paludisme 1912) sind zum Nachweis des Sporozoitenindex noch weitere systematische Untersuchungen, ob mehr ältere An. (kenntlich an der Beschädigung der Flügel) oder mehr jüngere infiziert sind, nötig.

Nach den wichtigen Befunden M. MAYER's und MÜHLENS' wird man das Suchen nach Sporozoiten künftig auch auf die übrigen Körperteile der Anophelinen ausdehnen.

J. Dauerpräparate von Malariaoozysten, bzw. Sporozoiten.

1. Wohl die einfachste Methode ist, die herauspräparierten Mägen bzw. Speicheldrüsen durch Dampf von Osmiumsäure zu härten und dann in Glyzeringelatine zu betten, die nach M. MAYER-NEUMANN 2% Acid. carbol. enthält. Umranden des Präparates mit Asphaltlack.

2. FÜLLEBORN läßt Sublimatalkohol von seitwärts durch das Präparat fließen und härtet unter immer neuem Aufträufeln auf der rechten und Aufsaugen an der linken Seite mit Fließpapier. Dauer etwa 5 Minuten.

Hierauf Präparat in ein Schälchen mit reichlich 3% Jodalkohol, dann in 70%, 80%, 90%, 96% und absol. Alkohol, je 2 Minuten, zum Schluß in eine Mischung von fünf Teilen Alkohol absol. und einem Teil Glyzerin, die man nun so lange an der Luft verdunsten läßt, bis das Objekt sich in reinem Glyzerin befindet (etwa 20 Minuten). Alsdann Einschluß in Glyzeringelatine.

3. Statt in Glyzeringelatine kann man das gehärtete Präparat auch von Alkohol absolutus in Xylol bringen und dann in Kanadabalsam bzw. Paraffin. liquidum aufbewahren. Es gibt das, wie MAYER-NEUMANN bestätigen, recht gute Resultate.

Will man färben, bettet man das Alkoholpräparat in Zelloidin und schneidet und färbt nach den gewöhnlichen Methoden. (Färben mit verdünntem Hämatoxylin-Eosin. Vgl. auch Kap. VIII.)

JOHNSON empfiehlt Fixierung des Anophelesdarms durch essigsaures Sublimat (2 h) Auswaschen in Wasser, Härtung in prozentisch aufsteigender Alkohollösung, der zeitweise etwas Jod zugefügt wird, darauf 10—15 Minuten lang Färbung in stark verdünntem DELAFIELD'schen Hämatoxylin, Entfärben in angesäuertem Alkohol, Einbetten in Kanadabalsam.

Die Härtung innerer Organe der Mücken mit Formalin ist nicht empfehlenswert, da die Oozysten dadurch verändert werden, während nach GRASSI die reifen Sporozoiten dadurch nicht beeinflußt werden. Indes können durch die Formalinwirkung in den Speicheldrüsen fädige Gebilde im Sekret der Speicheldrüse auftreten, welche dem Ungeübten Sporozoiten vortäuschen.

Für Serienschnittpräparate von Magen, bzw. Speicheldrüsen der ganzen Mücke ist Einbettung in Paraffin oder Zelloidin nötig. Damit der betreffende Stoff in die Mücke eindringen kann, muß man seitliche Einschnitte in den Chitinpanzer machen, nachdem man den vorderen Kopfteil mit Stechrüssel, Flügel, Beinen und hintersten Teil des Abdomens entfernt hat, ohne aber natürlich dabei die inneren Organe zu verletzen. Zur Einbettung empfiehlt sich für die Tropen am meisten die Zelloidinmethode, da sie von einem Wärmeschrank unabhängig macht. An sich bevorzugt Verf. die Paraffinmethode, da sie dünnere Schnitte gestattet.

MÜHLENS („Die Plasmodiden") S. 1451 empfiehlt die Paraffin-Zelloidin-Methode nach APATHY (1912) in der von SIKORA angewandten Form. Vgl. daselbst Näheres. Über Sektion und Färbung vgl. auch WENYON (1921) Lit. Kap. VII).

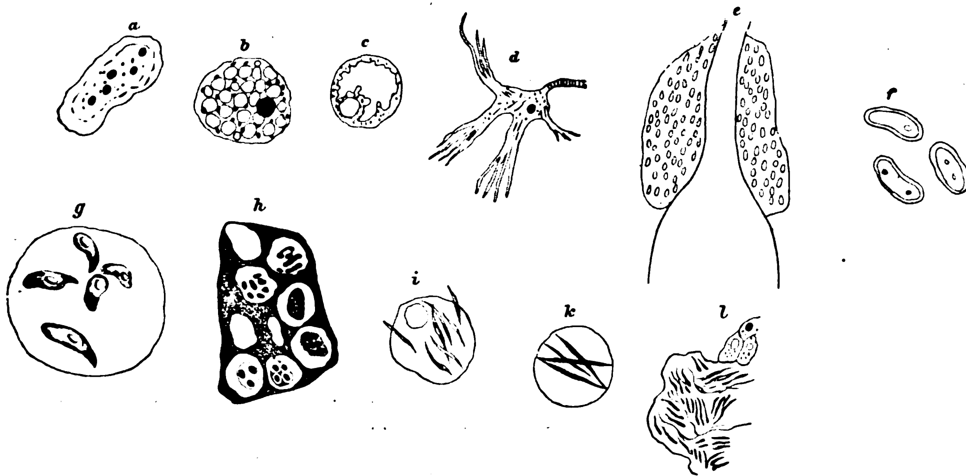
K. Parasiten, Zellen und andere Gebilde, welche bei der Sektion mit Oozysten bzw. Sporozoiten verwechselt werden können.

Hält man sich an die gegebene Beschreibung, so ist eine Verwechslung der Malariaoozysten und Sporozoiten, mitNematoden, wie z. B. Filarien, und mit Trypanosomen, unmöglich.

TERVY fand erstere nicht selten. Auch Trematoden sind in An. gefunden worden, z. B. enzystierte und freie Formen von SCHOO, RUGE, MARTIRANO und ALESSANDRINI bei *An. maculipennis.* Im Mai und Juni fand MARTIRANO in Italien 50% der Mücken damit infiziert. Die Zysten konnten sowohl mit der Magen- und Ösophaguswand, wie auch mit den Innenwänden des Abdomens verwachsen sein.

FRANCHINI konnte bei Fütterung von *An. maculipennis* mit Kulturen von *Leishmania* letztere auch in den Därmen dieser Mücken in großer Zahl und in verschiedenen Stadien der Entwicklung finden. Man muß also in manchen Gegenden bei der Sektion mit Leishmanien rechnen. Eine Verwechslung der Oozysten mit Hefepilzen und Nosema im Vorratsmagen ist wohl ausgeschlossen.

Fig. 33.



Gebilde, welche von Ungeübten mit Oozysten oder Sporozoiten verwechselt werden können. Betr. Erklärung vgl. Text des untenstehenden Abschnitts. (Fig. z. T. aus GRASSI und STEPHENS u. CHRISTOPHERS.)

Unter Umständen können aber Verwechslung mit Oozysten bedingen:

1. Zellen des Fettkörpers, Fig. 33a u. b. Es sind das große, kleinkernige Zellen mit vielen Fetttröpfchen, die der Magenwand ebenfalls anliegen können, und sehr oft dem Anfänger schon Oozysten vorgetäuscht haben. Mit ihnen zusammen können auch große braune, opake Zellen mit diffusem gelbem Pigment vorkommen, die sog. Perikardialzellen;

2. geschwollene Epithelzellen (aber schon durch Pigmentmangel zu unterscheiden). Fig. 33c, ferner die sog. Trachealzellen, sternförmige Zellen am Ende der Luftkapillaren, Fig. 33d.

3. einzelne Eier. Dieselben könnten dem Anfänger ev. Oozysten vortäuschen, wenn sie durch unvorsichtige Präparation von den Ovarien losgelöst werden, und auf die Magenwand gelangen. Durch scharfe Kontur, deutlichen Kern und Reservestoffe schon im lebenden Präparat von Oozysten zu unterscheiden.

Von Sporozoen kommen bei der Untersuchung des Anopheles auf Malariaoozysten differentialdiagnostisch in Frage:

1. wurstförmige Sporozoen, die nach STEPHENS und CHRISTOPHERS bisweilen in enger Verbindung mit den Speicheldrüsen stehen. Vgl. Fig. 33f.

2. Gregarinen an der Außenseite des Darmkanals, auch enzystiert in den MALPIGHI'schen Gefäßen (R. Ross). Auch in den MALPIGHI'schen Gefäßen der Larven sollen würmchenähnliche Gregarinen mit aktiver Beweglichkeit gefunden werden. Vgl. demgegenüber die genaue Beschreibung der Malariaoozysten.

HERBERT JOHNSON fand unter 358 weiblichen Mücken aus Boston und Umgegend An. und Culicinen) 20 *An. maculipennis* durch Gregarinen von der Gattung *Acephalina* LABBÉ infiziert. Dieselben saßen auf der Magenwand und in den MALPIGHI'schen Gefäßen, und es war im ungefärbten Präparat eine Unterscheidung von Oozysten nicht möglich. Im gefärbten Präparat zeigten sie einen großen Kern; die Malariaoozysten besitzen bekanntlich mehrere.

3. Myxosporidien (nach GRASSI) im Lakunom des Anopheles, Fig. 33g.

4. schlauch- und ampullenförmige Ansammlungen von runden oder ovalen Körpern, die einen hyalin, die anderen bekleidet mit einer dunklen gelbbraunen Membran, auf dem Darmkanal oder auf dem Dorsalgefäß ruhend (BIGNAMI und BASTIANELLI). Ich habe in Westafrika auf der Außenwand des Ösophagus auch vereinzelt schlauchförmige, deutlich granulierte, scheinbar parasitäre Gebilde gesehen, über deren weitere Entwicklung und Bedeutung ich noch nichts sagen kann. Vgl. Fig. 33e.

5. in den Eiern der An. kleine enzystierte Sporozoen mit acht kleinen, ovalen, rundlichen oder gekrümmten Sporen, über deren etwaige Beziehungen zu den Sporozoiten der Malaria nichts

bekannt ist. Dieselben wurden bereits von GRASSI, BIGNAMI und BASTIANELLI gesehen. Vgl. Fig. 33h. Wenn man in den Ovarien Sporozoiten finden sollte, können diese nur durch Präparation dahin gelangt sein.

Sporozoiten können verwechselt werden:

1. in den Speicheldrüsen mit Pseudosichelkeimen (Pseudonavizellen GRASSI's) Fig. 33k. Letztere sehen den Sporozoiten, Fig. 33i, fast täuschend ähnlich, unterscheiden sich aber von ihnen durch ihre starre, unbewegliche Form und durch den Mangel eines Kernes und sind voraussichtlich ein kristallinisches Sekretionsprodukt der Speicheldrüsen.

2. Auch die äußerst dünne chitinöse Membran des Ösophagus oder seiner Divertikel kann nach STEPHENS und CHRISTOPHERS unter Umständen Sporozoiten vortäuschen, wenn gerade Muskelfasern dieser Membran unter dem Mikroskop sichtbar werden. Vgl. Fig. 33l mit Fig. 33i.

Literatur über Kapitel V. (Malariamücken). (Vgl. auch über IV und VII.)

1912 APATHY, Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie. S. 449.

1921 BAGMANN, Notes sur les moeurs des anophèles et leurs condition de gîtes dans la ville de Famailla. Bull. Soc. Path. Exot. 509.

1913 BAHR, P. H., Malaria in Kurunegala (Bericht vom April, Colonial Office).

1918 Derselbe, On the transmission of the subtertian Malaria parasite by Egyptian Anopheles. Jl. Roy. Army med. Corps. Bd. 30. N. 6.

1915 BARBER, M. A., RAQUEL, A., GUZMAN, A. and ROSA, A. P., Malaria in the Philippine Islands. The Distribution of the Commoner Anophelines and the Distribution of Malaria. Philipp. Jl. Sc. Sect. B. Trop. Med. 3.

1918 BARBER, M. A., Some observations and experiments on Malayan Anopheles with special reference to the transmission of Malaria. Ebenda N. 1.

1912 BALFOUR, A., Moskitos und Flußfahrzeuge. Lancet 20. IV.

1910 BENTLEY, C. A., An Interim Rep. upon Malaria in the Southern portion of the Isl. of Bombay.

1911 Derselbe, Nyssomyzomyia Rossi and Malaria. Paludism. N. 2. S. 34.

1918 BLACKLOCK, B. O. u. CARTER, H. F., The Experimental Infektion in England of *Anopheles plumbeus* STEPHENS and *Anopheles bifurcatus* L. with *Plasmodium vivax*. Ann. Trop. Med. & Parasit. V. 13. N. 4. — Observations on *Anopheles plumbeus* STEPHENS, with special Reference to its Breeding-Places, Occurence in the Liverpool district, and Possible Connections with the Spread of Malaria. Ibd. pp. 421—454.

1921 BONNE-WEPSTER, J. en BONNE, C., Surinaamsche Anopheles-soorten. Geneesk. Tijdschr. voor Ned.-Indië. B. 61. S. 673.

1912 BOSE, On some points in relation to the breeding of mosquitos. Proceedings, III Meeting etc.

1917 VAN BREEMEN, M. L., Een voorloopig onderzoek betreffende de verschillende soorten van Anophelinen, te Soerabaya voorkomende. Geneesk. Tijdschr. v. Ned.-Indië. V. 57. N. 3.

1915 BREINL, A., On the Occurence and Prevalence of Diseases in British New Guinea. Ann. Trop. Med. a. Paras. N. 2.

BRESLAU, E., Beiträge zur Kenntnis der Lebensweise unserer Stechmücken. Biol. Zbl. B. 37, Nr. 47. S. 507—509.

1919 BRESLAU, E. u. BUSCHKIEL, M., Die Parasiten der Stechmückenlarven. Biol. Zbl. B. 39. N. 325.

1914 BROQUET, CH., Paludisme et Culicides au Petschili. Bull. Soc. de Patholog. Exot. N. 2.

1911 BRUCK, C., Über das Gift der Stechmücke. Dtsch. med. W. 28. Sept.

1922 BRUG, S. L. & DE ROOK, *Sironella gracilis* THEOBALD 1905. Geneesk. Tijdschr. v. Ned.-Indië. B. 62. S. 133.

1913 BRÜNN, W. u. GOLDBERG, L., Die Malaria Jerusalems und ihre Bekämpfung. Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 27. Aug. V. 75. N. 2.

1919 CARDAMATIS, J. P., La paludisme en Macédoine. Malarialogia B. 12. N. 4/5. (Ref. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. B. 25. H. 4.)

1918 CARTER, H. R., Effect of *Anopheles punctipennis* on the natural conveyance of malarial fever. Public Health Report N. 16.

1901 CELLI, A. u. GASPERINI, G., Paludisme ohne Malaria. Zentr. f. Bakt. usw. B. 30. N. 14.

1922 CHIMISSO, L., Su un plasmodio della malaria di scimmia *(macacus rhesus)*. Haematologica. B. 3. H. 1.

1917 COT et HOVASSE, Quelques remarques sur les Anophèlines de Macédoine. B. 10. N. 10. S. 890. Bull. Soc. Path. Exot.

1912 CHRISTOPHERS, S. R., Malaria in the Andamans. Scient. Memoirs by Officers of the Med. Dept. Govt. India. New Series N. 36.

1912 Derselbe, Paludism. N. 5. September.

1913 Derselbe, Contributions to the Study of colour marking and other variable Characters of Anophelinae with special reference to the systematic and phylogenetic grouping of species Ann. of Trop. Med. and Parasit. 31. März. Series T. M. Vol. VII. N. 1.

1915 CHRISTOPHERS u. THAZAN CHAND, Notes on some Anopheles from Arabia and Mesopotamia. Ind. Jl. of med. res. N. 1.

1916 CHRISTOPHERS, S. R., A revision of the nomenclature of the Indian Anoph. Ind. Jl. med. Res. B. 3. N. 3.

1905 CROPPER, J., The malarial fevers of Jerusalem and their prevention. Jl. of Hyg. S. 460.

DANIELS, C. W., Vgl. unter Monographien am Schlusse.

1909 DARLING, S. T., Transmission of Malarial Fever in the Canal Zone by Anopheles Mosquitos. Med. Assoc. 60. Sitzung in Atlantic City. Juni.

1908 DOTY, ALVAH H., The Mosquito: Its relation of disease and its extermination. New York State Jl. of Medicine.

1918 DOFLEIN, Über mazedonische Anophelinen und ihre Bedeutung für die Verbreitung der Malaria. M. med. W. N. 1. S. 17.

1906 DYNAR u. KNAB, Jl. New York Eutom. Soc. B. 14. N. 4.

1905 EBERLE, A., The problem of exterminating mosquitos; discovery of inaccessible bredeing places. New York med. Jl. and Philad. med. J. 29. April.

1919 ECKSTEIN, F., Zur Systematik der einheimischen Stechmücken. 2. vorl. Mitt.: Die Larven. Zentralbl. f. Bakt. O. B. 83. S. 281.

1919 Derselbe, Witterung und Stechmückenplage. Z. f. angew. Entom. B. 6. S. 93.

1920 Derselbe, Malariaforschung in Bayern. M. m. W. S. 183.

1920 Derselbe, Zur Systematik der einheimischen Stechmücken. 3. vorl. Mitt.: Die Männchen. Zentralbl. f. Bakt., Parasitenk. u. Infektionskr. H. 3.

1923 EDWARDS, F. W., Mosquitos reared by Dr. W. E. HAWORTH from coconut palms in east Africa. Transact. Royal Soc. Trop. Med. N. 8.

1915 EZDORF, R. H. VON, Anopheline SURVEYS, Methods of Conduct and Relation to Antimalarial Work. U. S. Public Health Rep. B. 30. N. 18.

1909 FOLEY, M. M., YVERNAULT, A, Campagne Antipaludique dans une oasis Saharienne à Beni-Ounif (Sud-Oranais) en 1908. Malaria. B. 1. H. 3. S. 164.

1912 FRANCHINI, G., On the Presence of *Leishmania* in the Digestive tract of *Anopheles maculipennis*. Ann. of Trop. Med. Parasitol. B. 6. N. 1.

1911 FÜLLEBORN, F., Methode zur Anfertigung von Dauerpräparaten herauspräparierter Mückenmägen, Speicheldrüsen und anderer kleinen Objekte. Arch. f. Sch. u. Trop.-Hyg. Bd. 15, H. 16.

1904 GALLI-VALERIO e ROCHAZ DE JONGH, Studi e richerche sui culicidi dei generi culex e anopheles. Atti della Soc. per gli Studi della Malaria. S. 1.

1916 Derselbe, Beobachtungen über Culiciden. C. f. Bakt. Abt. 1. Orig. B. 78.

1916 Derselbe, Sechzehn Jahre Untersuchungen über Culiciden und Malaria. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. N. 9.

1919 GEIGER & PURDY, Experimental Mosquito Control in Ricefields. Jl. Amer. Med.

1919 GEIGER, J. C., PURDY, W. C. & TARBATT, R. E., Effective Malaria Control in a Ricefield District with Conservations on Experimental Mosquito Flights. Jl. Amer. Med. Assoc. Mch. 22. Vol. 72. N. 12. S. 844 (nach Trop. Dis. Bull. B. 14. H. 2.

1911 GILL, ACTON, CHRISTOPHERS, An. turkhudi at altitude of 6000 feet. Paludism. N. 3. S. 64.

1912 GILL, Paludism. Dezember. N. 3.

1920 Derselbe, Note regarding Malaria in Kashmir. Ind. Jl. of Med. Res. B. 7. S. 610.

1920/21 Derselbe, The Influence of Humidity on the Life History of Mosquitoes and on their Power to Transmit Infection. Transact. of the Royal Soc. of Trop. Med. and Hyg. B. XIV.

GLASER, FR., Über die Vermehrungsfähigkeit von *Culex pipiens.* Biol. Zbl. B. 37, 47. S. 531—533.
1912 GRAHAM, F. C., Notes on anopheline distribution in the United Provinces. Paludism. N. 5.
1920 GRASSI, Osservazioni sulla durata delle vita e sulle abitudini degli anifeli. Policl. S. 797.
1920 Derselbe, Osservazioni sulla vita degli anofeli. Atti di reale Accard d. Linici. B. 29. Ser. 5. H. 118.
1900 GRAY, ST. G., What becomes of the mosquitoes during the dry season? Jl. of trop. med. Mai.
1918 GRIFFTHS, T. H. V., Winter Hibernation of Anopheles Larvae. Publ. Health Rep. V. 33. N. 46.
1907 GRÜNBERG, Die blutsaugenden Dipteren. Jena. G. Fischer.
1901 HAVARD, V., The Transportation of mosquitos in bagage. Med. Record. 22. Juni.
1913 HERMS, Malaria: Cause and Control. New York The Macmillan Company.
1920 Derselbe, Occurence of Malaria and Anopheline Mosquitoes in Middle and Southern California. Publ. health Rep. B. 35. N. 6.
1908 Derselbe, Malarial prophylaxis in small Communities in British Central-Afrika. Jl. of trop. Med. 1. Jan. N. 1.
1920 JAMES, S. P., Malaria at home and abroad. London. John Bale, Sons & Danielson.
1912 HOWARD, DYER u. KNAB, The Mosquitoes of North a. Central Amerika and the West-Indies. B. 1 u. 2. Washington. Vgl. auch die folg. B. 3 u. 4.
1917 Derselbe, Note recording the Proof that *Anopheles maculipennis* is an Efficient Host of the Benign Tertian Malaria Parasite in England. Jl. Roy. Army Med. Corps B. 29. N. 6.
1920 Derselbe u. HEHIR, P., Hibemating Mosquitoes as Carriers of Malaria. Lancet. Juli. S. 99.
1904 JENNINGS, E., Resisting powers of the larvae of Culicidae to dessiccation. Ind. Med. Gaz.
1903 MC KIBBON, Malaria and Mosquitoes of Worcester. A years observations of the habits of Culex and Anopheles. Boston. med. and surg. Jl. 17. Dez.
1913 Derselbe, Note on the Mounting of Mosquito Larvae. Amer. Jl. Trop. Diseases & Preventice Med. Nov. B. 1. N. 5. S. 403.
1916 KING, W. V., Experiments on the Development of Malaria parasites in Three American Species of Anopheles. Jl. Experim. Med. S. 703.
1919 Derselbe, A Note on the Flight of Mosquitoes through Horizontal Water Piipes. U. S. Public Health Rpt. B. 34. S. 386.
1921 Derselbe, Natural Malaria Infection in Anopheles Mosquitoes. Williams & Wilkins Comp., Baltimore. U. S. A. Amer. Jl. of Trop. Med.
1902 KINOSHITA, Unters. üb. Anopheles. 1. Mittlg. d. med. Gesellsch. zu Tokio. XVI. N. 2. S. 1.
1906 Derselbe, Über die Verbreitung der Anophelen auf Formosa und deren Beziehungen zu den Malariakrankheiten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. B. 10. N. 20. S. 621.
1913 KNAB, F., The Species of Anopheles that transmits Human Malaria. Amer. Jl. Trop. Disease & Preventive Med. Juli. B. 1. N. 1. S. 30.
1919 KONSULOFF, ST., Mückenfauna und Malariabekämpfung in Mazedonien. Jahresbericht der Univ. Sofia 13—14, 1916—1917 und 1917—1918.
1921 Derselbe, Die Lebensbedingungen der Anophelinen in Bulgarien im Zusammenhang mit der Malariaverbreitung. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. B. 25. H. 8.
1922 Derselbe, Die Bekämpfung der Malariamücken in den Reisfeldern Ztschr. f. angew. Entom. B. 8. N. 2.
1918 LACACE, H., Note au sujet de l'hibernation des larves de moustiques en Macedoine. Bull. Soc. Path. Exot. B. 11. S. 7?9.
1922 LAMBORN, W. A., The Bionomics of Some Malayn Anophelines. Bull. Entom. Res. B. 13. T. 2.
1922 Derselbe, Some Problems of the Breeding Places of the Anophelines of Malaya: A. Contribution towards their Solution. Bull. Entom. Res. B. 13. Teil 1. S. 1.
1917 LEGER, L. u. MOURIQUAND, G., Sur l'hibernation des Anophèles en Dauphiné. Bull. Acad. Méd. B. 78. N. 38.
1921 LEGENDRE, J. et OLITAN, A., Rôle du lapin domestique dans l'attraction et la nutrition *d'anophèles maculipennis.* Cpt. rend. hebd. des séance. B. 172. N. 13.
1901 LISTON, G., A year's experience of the habits of Anopheles in Ellichpur. Ind. Med. Gaz. N. 361.

1921 Löwy, Über die Möglichkeit der Überwinterung infizierter Malariamücken. Med. Klinik. S. 471.

1903 Lutz, A., Waldmalaria und Waldmoskitos. Zentralbl. f. Bakt. usw. XXIII. N. 4.

1921 Maidl, Studien über die Malaria in Niederösterreich. Veröffentl. d. Volksgesundheitsamtes im Bundesministerium für soziale Verwaltung. B. 12.

1919 Mandoul, H., Une Mission antipaludique dans le XVIIIe Région (1917—1918). Bull. Soc. Path. Exot. Vol. 12. N. 10.

1920 Manson-Bahr, Ph., Experiences of Malaria in the Egyptian expeditionary force. Lancet 10. I.

1919 Mangoekwinoto, R. M. M., Anophelines of West Java. Meded. Burgerlijk Geneesk. Dienst in Nederl. Indië. N. 2. S. 41—82.

1920 Martini, E., Über Stechmücken. Beiheft z. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. B. 24. Beih. 1.

1920 Derselbe, Anopheles und Malariagefahr. Hyg. Rundschau. B. 30. N. 22.

1921 Derselbe, Über Stechmücken und Kriebelmückenzucht. Wissenschaftl. Abend i. Inst. f. Schiffs- u. Tropenkr. Hamburg, 16. März 1921.

1921 Derselbe, Bemerkungen zu Fritz Eckstein: „Die einheimischen Stechmücken." Eine Schilderung ihrer Lebensweise und Anleitung zu ihrer Bestimmung. Centralbl. f. Bakt. Parask. u. Infektkr. I. Abt. Orig.-B. 86. H. 3.

1921 Derselbe, Zur Biologie unserer Stechmücken. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. B. 25. S. 341.

1922 Derselbe, Über die Eier unserer Anopheles. Abdr. a. d. Zentralbl. f. Bakt., Parasitk. u. Infektionskr. H. 5.

1921 Derselbe, Die Tasterfrage bei den Stechmücken. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. B. 25. S. 295—301.

1922 Derselbe, Bemerkungen zu einigen neueren Mückenarbeiten, welche auch für die deutsche Fauna wichtig sind. Entomolog. Mitteilungen. Bd. XI. N. 4.

1923 Derselbe, Über einige für das System bedeutungsvolle Merkmale der Stechmücken (Haarstellung der Larven, männliche Geschlechtsorgane, Kiefertaster). Abdr. a. d. Zoolog. Jahrbüchern. Bd. 46. Abt. f. Systematik.

1923 Martini, E., Lehrbuch der mediz. Entomologie. G. Fischer, Jena.

1913 Mastermann, E. W. G., Notes on some Tropical Diseases of Palestine. Jl. of Hyg. B. 13. N. 1.

1920 Mayne, B., Can the Mosquito convey Infection from a Malaria patient undergoing Treatment? Does Sporogony affect Mosquito to Life? Publ. Health Rep. B. 35. N. 28.

1922 Derselbe, How long does a mosquito retain malaria parasites? Publ. health rept. S. 1059.

1917 Mesnil, F. & Roubaud, E., Sur la sensibilité du chimpanzé au Paludisme humain. C. R. Acad. Sci. B. 165. B. 1.

1919 Metz, C. W., *An. crucians* Wied. as an agent in Malaria transmission. Public Health Rep. B. 34. N. 25.

1916 Mitzmain, B., Tertian malarial fever. Transmission experiments with *Anopheles punctipennis*. Public. Health Rep. N. 21.

1917 Derselbe, *Anopheles punctipennis*. A. Note on its Ability to serve as a Host for Plasmodium falciparum. Public Health Rep. B. 32. N. 27.

1902 Miyajima, K., Über Anopheles. Mitt. d. med. Gesellsch. zu Tokio. XVI. N. 7. S. 1.

1900 Neiva, A., Beitrag zur Kenntnis der Dipteren usw. Mem. Inst. Osw. Cruz. T. 1. F. 1.

1923 Neveu-Lemaire, M., L'Evolution de la Classification des Culicidae. Ann. de Parasitolog. Humaine et Comparée. T. 1. N. 1.

1912 Nicholls, L., Some Observations on the Bionomics and Breeding-places of Anopheles in Saint Lucia, British West Indies. Bull. Entom. Research. B. 3. Pt. 3. S. 251—267.

1901 Nuttal, G. H. F., Hibernation of Anopheles in England. Brit. med. Journ. S. 1473.

1901 Nuttal and Shipley, The influence of colour opon anopheles. Brit. med. Jl. Sept. 14.

1901/02 Dieselben, Studies in relation to malaria. II. The structure and biology of Anopheles *(Anopheles maculipennis)*. Jl. of Hyg. B. II. S. 58.

1920 Osterwald u. Tänzer, Ein Jahr Anophelesbeobachtung. Zentralbl. f. Bakt. u. Inf.-Krankh. B. 83. H. 1.

1919 Parsons & Brook, The Mosquito Problem in Britain: Suggestions for a Winter Campaign against the important Mosquitoes, with Notes on Insecticides. Jl. Roy. Army Med. Corps. B. 32. S. 1.

1919 PÉGU, G., Culicides dans les Ardennes (avec Présentation d'une Carte des Foyers d'Anophèles). C. R. Soc. Biol. Paris. B. 32.
1920 Derselbe, Foyers d'anophèles dans les Ardennes. Bull. d. l. Soc. de pathol. exot. B. 13. N. 1.
1918 PÉGU, G. u. CORDIER, E., Epidémie palustre et Condition de l'Anophélisme en Argonne. C. R. Soc. Biol. Paris. B. 31. N. 20.
1919 Dieselben, Paludisme et topographie anophélienne en Argonne. Bull. Soc. Exot. Vol. 12. N. 1.
1912 PERRY, E. L., Paludism. Sept. N. 5.
Derselbe, Malaria in the Jeypore Estate. Ebenda S. 11—13.
1922/23 PIERCE, DWIGHT, Lectures in applied Entomology. Ser. 1. S. 2.
1917 PRELL, H., Über Kennzeichen, Lebensweise und Bekämpfung unserer wichtigsten Stechschnaken. Württemb. med. Corr. Stuttgart.
1917/18 Derselbe, Biologische Beobachtungen an Anopheles in Württemberg. Zeitschr. f. wiss. Ins.-Biol. B. 13. S. 242.
1913 LE PRINCE, J. A., Recent progress in anti-malaria work with specific reference to anopheles flight as studied on the isthmus of Panama. Intern. Congress Washington.
1917 Derselbe, Flight of mosquitoes. Studies on the distance of flight of *Anopheles quadrimaculatus*. Publ. Health Rep. B. 32.
1919 ROBERTSON, J. C., A Short Report on the Anti-Malaria Campaign at Taranto during 1918. War Office. Observations on Malaria by Medical Officers of the Army and others.
1921 RODENWALDT, E., De pilotaxie van Anophelinen uit Nederlandsch Oost-Indië. Tijdschr. v. Entomologie. Teil LXIV.
1922 Derselbe, Entomologische Notities I. Mededeelingen van den Burgerlijken Geneeskundig Dienst in Nederlandsch-Indië.
1922 ROOT, F. M., Notes on Mosquitoes and other Blood-Sucking Flies from Porto-Rico. Amer. Jl. Hyg. Baltimore. B. 2. N. 4.
1903 ROQUE, A. B., Contribução para o estudo da malaria e dos mosquitos de Angola. Lisbõa.
1917 ROUBAUD, E., Les anophèles français des régions non palustres sont-ils aptes à la transmission du paludisme? C. D. Acad. Sci. B. 165. N. 12.
1919 Derselbe, Antagonisme du Bétail et de l'Homme dans la Nutrition sanguine et de l'Anophèles maculipennis. La Rôle paludique du Bétail doméstique. Bull. Agr.-Algir.-Turc.-Maroc.-Algiers. Ser. II. B. 25. N. 2.
1920 Derselbe, Les Conditions de Nutrition des Anophèles en France *(Anopheles maculipennis)* et la Rôle du Bétail dans la Prophylaxie du Paludisme. Ann. Inst. Pasteur. B. 34.
1901 SAMBON, L. W., Notes on the life-history of „*Anopheles maculipennis*" (MEIGEN). Brit. Med. Jl. S. 195.
1916 SCHÜFFNER, W. u. v. D. HEYDEN, Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië. Deel. 56.
1917 Dieselben, Med. Burgerl. Gen. Dienst i. Nederl. Indië. N. 4.
1914 SCHÜFFNER, W. u. SWELLENGREBEL, N. H., De Anophelinen i. Deli in verband met de Uitbreiding der Malaria. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indië. V. 54. Pt. 2.
1917 Dieselben, Med. Bürgerlijk. Geneesk. Dienst in Nederl.-Ind. N. 4.
1920 SEARLIE, CH., Bilharziasis and Malaria during the Palestine Campaign. Jl. Roy. Army Med. Corps. B. 34. N. 1.
1921 SELLA, *Anopheles claviger*. Intern. journ. publ. health. S. 605.
1920 SENIOR-WITHE, R. A., A survey of the Culicidae of a rubberestate. Ind. J. of Med. Res. B. 8.
1903 SERGENT, Ed. u. Et., Formations des gîtes à larves d'anophèles en Algérie. Ann. Inst. Past. S. 763.
1910 SERGENT, ED., Modification expérimentale d'une habitude héréditaire chez une moustique. Recherches expérimentales sur la pathologie algérienne 1902—1909. Alger.
1915 STANTON, A. T., Notes on Sumatran Culicidae. Indian J. Med. Res. S. 251—258.
1911 STEPHENS, J. W., Methods for detecting sporozoites and zygotes in mosquitos infected with malaria. Bull. entomol. research. Mai.
1899—1900 STEPHENS, J. W. u. CHRISTOPHERS, S. R., Distribution of Anopheles in Sierra Leone. Parts I and II. Reports to the Malaria Committee.
1901 Dieselben, Some Points in the Biology of the Species of Anopheles found in Bengal. Ebenda.
1903 Dieselben, Recent researches in Malaria. The Lancet. Febr. 7. S. 389.

1908 Dieselben, The practical Study of malaria and other blood parasites. Williams & Norgate.
1912—1913 SWELLENGREBEL, N. H., Report about the Mosquitoes collected by the Native Medical Practitioner, Sitanala, during the 3rd Scientific Expedition to South New-Guinea. S. 15.
1922 Derselbe, Tijdelijke en plaatselijke ophooping van *Anopheles maculipennis* om Amsterdam. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. N. 4.
1922 Derselbe, Het overwinteren van *Anopheles maculipennis* in de omgeving van Amsterdam. Tijdschr. voor vergelijkende Geneesk. S. 297.
1922 Derselbe, Myzomyia ludlowi Theob. parvient elle à ressembler à Myzomyia rossii Giles, quand elle vit en rapport intime avec cette dernière espèce? Bull. d. l. Soc. de Path. Exot. N. 2.
1919 SWELLENGREBEL, SCHÜFFNER und SWELLENGREBEL DE GRAAFF, The susceptibility of Anopheles to malaria infection in Netherlands-India. Med. v. burgerl. Geneesk. Dienst Nederl.-I. N. 3.
1920 SWELLENGREBEL, N. H. u. SWELLENGREBEL DE GRAAFF, Studies on the various types of Malarial Infection and the Effect of Quinine Treatment thereon among the Native Population of the Malay Archipelago. An. Trop. Med. & Parasit. B. 14. N. 1.
1922 THIEL, VAN, Anopheles en Malaria in Leyden en naaste omgeving. Tijdschr. v. vergelijkende Geneesk. Bd. 7. S. 216.
1901 THOMSON, J. C. u. YOUNG, T. M., Mosquitos and malarial parasites in Hongkong. Jl. Med. Trop. Med. Febr.
1920 TIRUNARAYANA IYENGAR, M. O., Preliminary report of a malaria survey of Calcutta and environs. Ind. Jl. of Med. Res. Congressnumber. S. 8.
1904 TSUZUKI, K., Untersuchungen über die malariaübertragenden Stechmücken „Anopheles" auf der Insel Itajima in Japan. Mitt. d. med. Gesellsch. zu Tokio. Bd. XVIII. Januar. N. 1.
1906 DE VOGEL, J. W., Anophelesmuskieten en zeewater. Geneesk. Tijdschr. Ned.-Ind. N. 2.
1910 Derselbe, *Myzomyia rossi* and Malaria. Zeitschr. f. Hyg. Vol. LVX. H. 2. April S. 228.
1921 VOGEL, R., Über Vorkommen und Biologie von Anopheles im Bereich des Etappengebietes der 5. Armee. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. H. 9.
1914 WALKER, ERNEST, LINWOOD and BARBER, MARSHALL, A., Malaria in the Philippine Islands etc. Philipp. Jl. of Sc. Abt. B. B. 9. N. 5.
1915 WALKER, ERNEST, LINWOOD, The Transmission of Malaria in the Philippine Islands. Amer. Jl. Trop. Dis. & Prevent. Med. S. 222.
1913 WATSON, MALCOLM, Mosquito Reduction and the Consequent Eradication of Malaria. Trans. Soc. Med. & Hyg. Dez. B. 7. N. 2. S. 59.
1921 WENYON, C. M., Carriage of Malaria by Hybernating Mosquitoes. Lancet. Juli 3. S. 42.
1916 WERNER, H., Beobachtungen über Anophelesvorkommen in der Nähe menschlicher Fäkalien. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. H. 19. S. 444.
1918 WESENBERG, LUND, C., Anatomical Description of the larva of *Mansonia richiardi* (FICALBI) found in Danish freshwaters. Videnskabelige Meddelelser Odense fra Dansk naturhistorik Forening i. Kjobenhaven. B. 69. N. 277.

VI. Inkubation und künstliche Überimpfung der Malaria.

Bereits vor der Entdeckung von Ross hatte man die natürliche Inkubationsdauer durch die Erfahrung als im allgemeinen 10—14 Tage dauernd berechnet, bei Perniziosa am kürzesten, bei Q. am längsten.

Nicht ganz selten hatte man aber auch schon früher monatelange Inkubationszeiten festgestellt, ganz besonders häufig während des Weltkrieges, namentlich bei Chinin-Prophylaktikern.

Weiteres darüber im Kap. XI A (latente Malaria) und bei KIRSCHBAUM, der bei einem Armeekorps sogar durchschnittlich 9monatige Latenzzeit zwischen Infektion und Ausbruch beobachtete.

Bei unbeeinflußter Malaria hatte man aber die obengenannten Zahlen als den Durchschnitt angenommen.

Ziemlich in Übereinstimmung mit dieser natürlichen Inkubationsdauer steht die Inkubationsdauer bei künstlich durch Impfung erzeugter Malaria. (Vgl. DI MATTEI, ELTING und MANNABERG.)

Nach MÜHLENS-KIRSCHBAUM (Lit. Kap. XXV) betrug die Inkubationsdauer bei T. durchschnittlich 12—19 Tage (5—29), bei Qu. 30—36 (15—50), bei Perniziosa 7—14 Tage, nach BIEDL (1917) Lit. Kap. V bei T. durchschnittlich 11, bei Perniziosa 7—9 Tage. Mit diesen Zahlen stimmen auch ZIEMANN's Erfahrungen gut überein. CHALMERS und CASTELLANI (1919) geben für Qu. durchschnittlich 14 Tage an, für T. 11, für Perniziosa 6 Tage.

GIOSEFFI beobachtete bei explosionsartigen Ausbrüchen von Malaria auf Schiffen bei Tertiana 10—22, bei Perniziosa 11,7—13,75 Tage.

In 1 Falle sahen P. MÜHLENS u. KIRSCHBAUM (1924) schon 48 h nach subkutaner Impfung von 5 ccm sehr pa.-reichen T. Blutes einen Anfall.

Die Inkubationsdauer hängt ab 1. ev. von der Zahl der überimpften Pa., 2. hauptsächlich aber von der Empfänglichkeit des betr. Kranken. Letztere besonders von MÜHLENS u. KIRSCHBAUM (1924) betont.

Auch nach JANCSÓ (1921, Kap. IV) sind die Inkubationszeit, wie auch die etwaige Schwere der klinischen Erscheinungen hauptsächlich von individuellen Verhältnissen des Kranken abhängig, nicht etwa von der Zahl der infizierenden An., dem Grade ihrer Infektion und der Temp., bei der sie gehalten wurden. Endovenöse Impfung scheint die Inkubation aber doch abzukürzen.

Da die Inkubationsdauer außer von den eben erwähnten Umständen auch von etwaiger Chinin-Prophylaxe abhängt, ist es überhaupt nicht möglich, für jeden Fall gültige Angaben hinsichtlich der Inkubationsdauer einer jeden Parasitenart zu machen.

Literatur über Inkubation künstlicher Überimpfungen.

Vgl. betr. neue Literatur auch Kapitel XXV und VII.

1904 BILLET, A., De l'incubation dans le paludisme. Bull. méd. de l'Algérie. S. 285—292.
1899 ELTING, A., Über Malaria nach experimentellen Impfungen. Zeitschr. f. kl. Med. B. 36. N. 5 u. 6.
1884 GERHARDT, Über Intermittensimpfungen. Arch. f. klin. Med. Bd. VII.
1911 GIOSEFFI, P., Gaz. osped. N. 1.
1903 LAVERAN, Anopheles et Paludisme. Comptes rendus. 6. April.
1924 MÜHLENS, P. u. W. KIRSCHBAUM: Weitere parasitologische Beobachtungen bei künstlichen Malariainfektionen bei Paralytikern. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. B. 28. Nr. 4.
1904 MARIOTTI-BIANCHI, G. B., Il periodo d'incubazione dell' infezione malarica. Atti della Società per gli Studi della Malaria. Vol. V. S. 81.
1899 MATTAI, DI, Beitrag zum Studium der experimentellen malarischen Infektion am Menschen und an Tieren. Arch. f. Hyg. XXII. H. 3. S. 191.
1918 ROUBAUD, E., Recherches sur la transmission du paludisme par les anophèles français de régions non palustres (Yonne et régions parisienne). Ann. Inst. Past. B. 32. N. 9.
1923 Derselbe. Les desharmonies de la fonction rénale et leurs conséquences histologiques chez les moustiques. Ebenda. Bd. 37. Nr. 7.

VII. Epidemiologie.

Die alte Theorie der Malariaübertragung durch Wasser.

Man glaubte z. T. früher, daß die Malariakeime durch den Genuß von Wasser in den Menschen gelangten.

WENZEL und CELLI haben aber durch umfangreiche Versuche bei Wilhelmshaven bzw. Rom erwiesen, daß der Genuß von ungekochtem Wasser aus Malariasümpfen keineswegs imstande war, die M. zu übertragen. Auch wenn man Leute in Malariagegenden mit gutem Trinkwasser versah, hatte das keinen Einfluß auf ihre Erkrankung.

Mehr Anhänger fand schon die

Erdboden-Lufttheorie,

wonach die Malariakeime im Erdboden hafteten, mit den Luftströmungen zusammen aufstiegen und mit der Atmungsluft in die Lungen gelangten.

Man sah, daß die Infektion besonders zur Nachtzeit, wenn die Nebel von den Sümpfen aufsteigen, erfolgte, ferner, daß die M. mehr im Freien als in den Städten auftrat, daß Feldarbeiter leichter erkrankten, während z. B. die Seeleute auf hoher See oder in einiger Entfernung von den Malariaküsten verschont blieben.

Vor allem wurde die Häufigkeit und das explosionsartige Auftreten der M. im Anschluß an große Erdarbeiten, wo es zu Durchwühlungen des Bodens kam, beobachtet. Vgl. die Epidemien beim Bau des Hafens von Wilhelmshaven, Bau der Panama-Eisenbahn usw.

Indes ist nicht die Erdbewegung der bestimmende Faktor, sondern der Umstand, daß sich leicht Malariamücken-Brutplätze in solchen Gegenden bilden und eine oft elende, nicht relativ immune Arbeiterbevölkerung infiziert wird.

Als man den Weg zwischen Colombo und Candy (Ceylon) baute, und die Arbeiter lange Zeit auf der Straße übernachteten, kam es zu einer schweren Epidemie, die aufhörte, als man die Arbeiter nachts in besonderen Zügen nach Colombo und Candy zurückbrachte.

Mit der Erdboden-Lufttheorie war auch das Auftreten von Malariaepidemien nicht zu erklären. Man sah nämlich die M. oft nur in bestimmten Häusern, deren Bewohner sich unter ganz denselben Lebensbedingungen befanden, wie die Bewohner naher, von M. nicht heimgesuchter Häuser, die dieselbe Luft atmeten, dasselbe Wasser tranken usw.

A. Die Malariaübertragung und Verbreitung im Lichte der modernen Forschung.

Wir haben bereits gesehen, daß **einzig und allein der Malariaparasit als Ursache der Malaria anzusehen ist** und ferner, daß allein die Mücken, und zwar die An., die Malariakeime weiter übertragen.

Für die Übertragung durch Mücken sprachen auch einige weithin bekannt gewordene Versuche, die auf Veranlassung MANSONS' angestellt wurden.

a) Zwei Doktoren der Londoner School of tropical Medicine, SAMBON und LOW, wohnten 1900 während der Fieberzeit in der römischen Campagna, wo jeder Fremde mit fast unfehlbarer Sicherheit an M. erkrankte. Dieselben teilten das Leben der Einwohner, suchten aber ihr mückensicheres Haus auf, ehe die Mücken anfingen zu schwärmen, tranken jedoch dasselbe Wasser wie die dortigen Landleute. Trotzdem erkrankten sie nicht.

b) MANSON wurden aus Italien An. geschickt, die mit Tertiana infiziert waren. MANSON's Sohn und ein anderer Arzt ließen sich von diesen Mücken in dem völlig malariafreien London stechen und erkrankten beide an typischer T. MANSON's Sohn hatte sogar ein Rezidiv.

Auch REES infizierte sich mit T. 14 Tage nach Stich von infizierten An., die ihm aus Italien geschickt wurden. Die wiederholten Versuche italienischer und englischer Autoren, sowie Verfs., auch unter den anderen stechenden Insekten, wie Kulexarten, Sandflöhen usw., Malariaüberträger zu finden, blieben stets negativ.

Man kann jetzt mit positiver Sicherheit sagen, daß, wo keine An. gefunden wurden, bis jetzt auch keine M. festgestellt worden ist.

Als Beispiele führe ich unter anderen die Inseln Hawaii, Samoa in der Südsee, die Seychellen, Barbados in Westindien, Gorée bei Dakar, letztere 2500 Meter von der Küste entfernt, an.

Auf der Insel Mondoleh bei Viktoria (Kamerun), wo ich 33 % der Bevölkerung infiziert sah, fand ich zwar am Tage trotz allen Suchens in den Hütten nie An. Indes konnten dieselben sehr wohl nachts mit dem Landwinde von dem 400 bis 500 m entfernten, früheren Viktoriasumpfe herübergelangen. Auch mitten in infizierter Gegend können An,- und damit auch m.-freie Gegenden gefunden werden, wie es z. B. das Küstensanatorium Suellaba in Kamerun ist, welches auf einer sandigen, in das Meer weit vorspringenden Landzunge liegt. Nach ADIE fehlt z. B. auch in einigen Teilen von Kaschmir, wo keine An. sind, endemische M.

Man glaubte daher anfangs, daß überall, wo An. vorkämen, die Gegend malarisch oder m.-verdächtig wäre und behauptete eine durchaus nicht immer zutreffende Übereinstimmung zwischen der Häufigkeit der An. und der Häufigkeit und Schwere der M. (Vgl. weiter unten Kap. C.)

CARDAMATIS und PEZOPOULOS, sowie ROSE fanden z. B. eine solche Übereinstimmung 1901 bei einer Epidemie in der Nähe von Athen, als infolge stärkerer Wasserzuflüsse des Ilissus eine ungeheure Zunahme von *An. superpictus* stattfand. Dasselbe war 1910 in Galizien zu bemerken, nach CROPPER auch in Palästina.

Es zeigte sich ferner bald, daß nur bestimmte An. die M. übertragen können, vgl. Kap. V. E.

Wahrscheinlich können einige An.-Arten in bestimmten Gegenden überhaupt nur bestimmte Pa.-Arten übertragen; vgl. Kap. V. E.

Auch nach SWELLENGREBEL, SCHÜFFNER und SWELLENGREBEL DE GRAAFF läßt sich Perniziosa und T. durch manche Mücken nicht gleichmäßig übertragen. Z. B. ließ sich *An. ludlowi* bis zu 100 % mit Perniziosa infizieren, mit T. nur zu 78 %, *An. sinensis* mit Perniziosa nur zu 4 %, mit T. aber zu 28 %. *An. maculipennis* scheint sowohl für T. wie für Perniziosa-Übertragung geeignet zu sein.

Interessanterweise zeigte sich in Südost-Europa nach KONSULOFF die Perniziosa eher auf den Bergen, die T. mehr in den Niederungen. Es ist das dadurch bedingt, daß dort zur Zeit, wenn die Perniciosa-Neuerkrankungen und Rezidive fällig sind, der *An. maculipennis* selten wird, dagegen in den Bergbächen *An. superpictus* sich häufig findet. Im Mai—Juni, wenn die T.-Neuerkrankungen und Rezidive beginnen, ist dagegen in den Niederungen *An. maculipennis* häufig, weshalb im Frühling und Frühsommer dort die T. in den Niederungen überwiegt.

Man muß alle diese und die unten erwähnten Faktoren untersuchen, wenn man in manchen Gegenden mit An. das Fehlen bzw. die geringe Verbreitung der M. erklären will.

R. KOCH sah z. B. in Soekaboemie in Niederländisch-Indien An. ohne gleichzeitiges Vorkommen von M., ebenso FAJARDO in einigen Strichen Brasiliens, z. B. in Rio, trotz häufiger Einschleppung von M. Allerdings wurden in Rio die M.-Fälle nachhaltig behandelt. Auch in Lucca, Süditalien, ist, trotzdem die Gegend sehr sumpfig und an.-reich ist, M. außerordentlich wenig verbreitet. Vgl. auch die Pampas des Rio de la Plata.

Es gibt also einen „Anophelismus“ ohne bzw. mit wenig Malaria, was auch von FRY für Ostindien bestätigt ist.

Es scheint ferner, als ob es auch unter den Individuen einer bestimmten An.-Art, die an sich wohl die M. übertragen können, malariaimmune gibt.

Ich selber habe bei *An. costalis*, die im Laboratorium gezüchtet wurden, nur bei einem Bruchteil eine Entwicklung der Oozysten beobachten können, obgleich alle schließlich in gleicher Weise Blut von chronischinfizierten Negerkindern gesogen hatten. Übrigens saugen, wie jeder M.-Forscher wird bestätigen können, manche An. von vornherein schlecht.

Vor allem praktisch wichtig wurde aber die Tatsache, **daß die Entwicklung der Malariaparasiten nur im Menschen und in bestimmten Anophelinen stattfindet.**

Fermi und Lumbao bestätigen noch 1912 die schon früher von Grassi, Bignami und Bastianelli berichtete Tatsache, daß An., die nicht vorher an malariakranken Menschen gesogen hatten, keine Malaria übertragen können, ebenso nicht An., die nur Fledermäuse, Sperlinge, Wachteln, Eulen und Frösche aus malarischen Ortschaften gestochen hatten.

Gonder hat zweimal versucht, *Plasmodium kochi*, den sehr malariaähnlichen Affenparasiten, auf sich selber zu übertragen, zuletzt unter Übertragung von 2,5 ccm Blut, aber ohne Erfolg. Es gelang Gonder und Rodenwaldt auch nicht, den T.- und Q.-Parasiten auf Affen zu übertragen, auch nicht auf entmilzte Affen. Vgl. indes unter Affenparasiten. Verf. hat ohne Erfolg seinerzeit perniziosaähnliche Pa. fliegender Hunde auf Menschen zu übertragen versucht, ebenso Perniziosa-Pa. auf *Macacus cynomolgus*.

Auch neuere Versuche von Bast (1922), Malaria auf Meerschweinchen, Kaninchen und Affen (*Macacus rhesus*) zu übertragen, waren erfolglos. Selbst das Serum der betr. Tiere verhinderte die „Kultur“ (was menschliches Normalserum nicht tat).

Daß die Malariaparasiten voraussichtlich nicht auf die junge Insektenbrut übergehen, wurde schon früher angedeutet.

Wir können daher zusammenfassend sagen (vgl. auch Schluß des Kapitels):

Für das Zustandekommen der Malaria in einer Gegend sind notwendig:

1. Vorhandensein von malariainfizierten Menschen mit Gameten im Blut in hinreichender Zahl.

Nach Darling wären Leute mit mehr als 12 Gameten auf 1 ccm Blut als infektiös zu betrachten. Es kommt aber nicht nur auf die Zahl der Gameten, sondern auf das richtige Mischungsverhältnis von ♀ und ♂ an. Jedenfalls sind, wie auch Grassi hervorhebt, die Darling'schen Angaben nicht als allgemein gültig zu betrachten.

2. Vorhandensein bestimmter, zur Malariaübertragung fähiger Anophelinen in hinreichender Zahl.

Es kommt hierbei, wie aus den schönen Untersuchungen von Walch und Walch-Sorgdrager (1922) hervorgeht, weniger auf den Prozentsatz der infizierten An. an, als auf die absolute Zahl der infizierten Mücken. Die Autoren fanden z. B. *An. sinensis* in Deli unter 7273 Fällen 107mal infiziert (Infektion der Mägen = 1,5%), *An. ludlowi* in 58 Fällen 10mal (= 17,30%). Es ist klar, daß in diesem Falle *An. sinensis* praktisch der gefährlichere ist.

3. Nötige Temperatur vgl. vorigen Abschnitt.

Wir wissen auch, daß eine bestimmte Temp. nicht nur zur Entwicklung der Mpa. in der Mücke notwendig ist, sondern auch, um die Stechlust der Mücke zu ermöglichen.

Nach Mac Donald (1920) waren z. B. gerade in den Jahren in England, in denen M. stark herrschte (außer 1823—1826), 1857—1860, in den Sommermonaten die Mindest-Temp. erreicht, die während wenigstens 16 Tage für die Sporogonie notwendig war (50—60° Fahrenheit). Zu dieser Mindest-Temp. kam es nur in 7 von 50 Jahren (1841—1890).

4. Gewisser Grad von Feuchtigkeit während der Reifung der Oozysten. Vgl. Bentley (l. c.) Kap. V.

In England war nach Gill (1921) die relative Feuchtigkeit von wenig oder gar keiner Bedeutung, m. E. weil dort das ganze Jahr hindurch die relative Feuchtigkeit groß ist, und die An. gegen kleinere Schwankungen weniger empfindlich sein werden.

5. Vielleicht noch andere klimatische und wirtschaftliche Faktoren, die von Einfluß sind auf die Oozysten bzw. die Entwicklung der An. selber, z. B. Helligkeit, Winde, elektrische Spannung der Luft, die ganze Umgebung — Viehhaltung — usw. Darüber fehlen z. T. noch eingehendere Untersuchungen. Kap. V.

Zu starke Regen- und Trockenzeiten können, wie Weydemann auch im Jeverlande in Deutschland sah, durch Auswaschen bzw. Austrocknen der Anopheles-

brutstätten, ändernd auf die Malariaverbreitung einwirken. Vgl. Kap. V, KONSULOFF.

HODGSON z. B. führt den Grund, weshalb die M. sich in Madras nur langsam entwickelt, darauf zurück, daß die Oberfläche der Mückenbruttümpel dort zu stark erwärmt wird, Kap. V.

6. Eine durch Feinde, bzw. sonstige klimatische Einflüsse nicht gestörte Entwicklung der An. wie der Malariaoozysten und -sporozoiten muß gesichert sein. (Vgl. Kap. IV, H; V, D. u. E. und XXXI B, 8.)

Daher sah FRY in Ostindien die Malaria auch besonders in der Umgegend toter Flußarme verbreitet.

Überhaupt sind alle Veränderungen in den Lebensbedingungen der An. von entscheidender Bedeutung für die Infektion.

Z. B. sah CHRISTOPHERS in Port Blair (Paludism. 1912, Nr. 4) auf den Andamaneninseln bei Ostindien als Malariaüberträger den *An. ludlowi*, der aufs Haar dem in Indien nicht malariaübertragenden *An. rossi* gleicht. Indes *An. ludlowi* brütete auf den Andamanen in Salztümpeln, während *An. rossi* dies nicht tut. Vielleicht ist es auch auf klimatische und andere Faktoren zurückzuführen, daß RINGENBACH und GUYOMARG'H selbst im tropischen Äquatorialafrika, am mittleren Kongo, nur stellenweise An. fanden.

Speziell die Sterblichkeit der Anophelinen dürfte in diesem Zusammenhange auch eine Rolle spielen, wie aus den Untersuchungen SCHÜFFNER's und HYLKEMAS (1921) bei An. *ludlowi* hervorgeht.

Wird dieselbe groß, kann sie in manchen Gegenden den geringen Plasmodium-Index der Mücken erklären, selbst wenn genügende Gametenträger vorhanden sind.

B. Malaria-Endemie, -Epidemie und -Pandemie.

Herrscht die Malaria in einer Gegend das ganze Jahr hindurch (so daß die Bevölkerung eine relative Giftimmunität erlangt), sprechen wir von endemischer M. Weiteres über den Begriff von hoch- und schwach-endemischer M. vgl. unter Malaria- bzw. Milzindex.

Tritt die Malaria nur in bestimmten Jahreszeiten auf, in denen die Bedingungen für das Zustandekommen der Malaria gegeben sind, sprechen wir von epidemischer Malaria (Saison-Malaria). Vgl. auch unter Kap. XXIII.

In endemischen Gegenden sind nach SWELLENGREBEL und DE GRAAFF hauptsächlich die Kinder die Parasitenträger (abgesehen von Erwachsenen, die aus gesunden Gegenden kommen), in epidemischen Gegenden Kinder und Erwachsene.

Zum Zustandekommen einer stärkeren Malaria-Epidemie bzw. sogar -Pandemie ist das Zusammenwirken folgender Faktoren notwendig (vgl. auch Schluß des Kap. VII):

1. Vorhandensein besonders vieler geeigneter Anophelinen,
2. Vorhandensein besonders vieler Parasitenträger,
3. längere Zeit dauerndes Vorhandensein besonders günstiger Umstände für die Verbreitung der An. an sich, sowie für die Entwicklung der Oozysten und Sporozoiten, z. B. bestimmte Arten der Viehhaltung usw.
4. Verminderung der Widerstandsfähigkeit der Bevölkerung durch Eintritt von Hungersnot, Kriege, besonders starke Dichtigkeit der Bevölkerung, Seßhaftigkeit oder nicht, Beeinflussung durch Chinin oder nicht, Befallensein der Bevölkerung durch andere Erkrankungen, z. B. Ankylostomiasis usw.

5. Fehlen von endemischer Malaria und damit Mangel bzw. Verlust einer wenn auch nur relativen und sehr schwachen Immunität gegen Malaria. Vgl. weiteres im Abschnitt Immunität.

So kam es z. B. 1908 in Ostindien im Anschluß an eine ungeheuer starke Monsunzeit zu einer schrecklichen allgemeinen Malariaepidemie, so daß die M. Zugänge von 154‰ (1907) auf 244‰ (1908) stiegen.

Wie PERRY aber 1909 im Punjab fand, unterschied sich der Herbst dieses Jahres aber nicht deutlich von dem Herbst 1908, dem des bösen Malariajahres, welches Indien so sehr heimsuchte. Auch 1909 war viel Regen gefallen, Überschwemmungen waren häufig, ebenso An., der Parasitenindex hoch. Trotzdem kam es zu keinem epidemischen Ausbruch, da nach PERRY 1909 der Sporozoitenindex der An., trotz des zahlreichen Auftretens der letzteren und des hohen Parasitenindexes der Bevölkerung, niedrig war.

Nach PERRY kommt es aber überhaupt weniger auf die Zahl der An. an sich, als auf das Vorhandensein meteorologischer und anderer Bedingungen, die einen möglichst hohen Sporozoitenindex der An. ermöglichen, an.

Besonders BENTLEY legte plötzlich eintretenden Schwierigkeiten in der Verpflegung usw. bei plötzlich stärkerem Auftreten der M. in chronisch infizierter Bevölkerung erhebliche Bedeutung bei. Es käme dann zu Epidemien, besonders, wenn die klimatischen Faktoren die Entwicklung der An. noch begünstigten. CHRISTOPHERS bewertete die ätiologische Bedeutung der Armut und des Elends der Bevölkerung nicht allzu sehr und legt den Hauptwert auf starke Regengüsse bzw. Überschwemmungen und Dammbrüche. Ähnlich auch C. A. GILL (1921). Auch GRAHAM sah in der Doap-Gegend Ostindiens Epidemien auftreten, wo man von Mangel und Hunger nicht reden konnte. In den nördlichen Provinzen Ostindiens scheint jedenfalls die Malariakurve im allgemeinen in einem kurzen Zwischenraum der Kurve der Regenmenge zu folgen, vorausgesetzt, daß die übrigen Bedingungen für das Zustandekommen der M. ebenfalls erfüllt sind.

Nach den Erfahrungen in Ostindien scheint es, daß, wenn auf ein trockenes Jahr ein regenreiches folgt, die Möglichkeit zum Zustandekommen einer Epidemie größer wird, während, wenn ein regenreiches Jahr auf ein ebensolches folgt, eine Epidemie nicht aufzutreten braucht. Besonders scheint Ostindien eine Epidemie zu drohen, wenn nach einer Reihe von regenarmen Jahren ein besonders regenreiches bzw. eines mit vielen Überschwemmungen eintritt. Ob man die oben erwähnte Erscheinung vom teleologischen Standpunkte aus zu betrachten hat, indem man dann mit der Brut der übriggebliebenen, besonders resistent gewordenen Auslese der An. zu rechnen hat, wäre noch zu untersuchen.

Im Punjab beobachtete CL. A. GILL im Jahre 1914 ebenfalls eine richtige Epidemie mit sehr bedrohlichem Verlauf. Vgl. hier auch GILL (1924) betr. M. und Regenzeit.

Keine Frage, daß schlechte ökonomische Verhältnisse einer Bevölkerung, außer Schwächung der Resistenz der letzteren im allgemeinen auch eine Verbesserung der Brutbedingungen der malariaübertragenden An. bedeuten. Zweifellos ist für die epidemische Verbreitung auch die Dichtigkeit der Bevölkerung von ganz erheblicher Wichtigkeit, ferner jede Schädigung der An. (Vgl. oben A. 6.)

In Griechenland z. B. pflegt nach CARDAMATIS auf einen strengen Winter, der viele An. beseitigen wird, eine milde M.-Zeit zu folgen.

Nach BOUFFARD (1914) könnten manchmal schon während der Neuerkrankungen, die unter Anämie und Kachexie, aber ohne Fieber verliefen, massenhaft Gametenbildung auftreten, die durch die An. zu schneller M.-Verbreitung Anlaß gaben. (?? Verf.)

DELANOË, welcher ebenfalls bei (angeblichen) Neuerkrankungen ungeheure Mengen von Gameten sah, erklärte im westlichen Marokko das Zustandekommen von Epidemien auch durch vorzeitige Gametogonie!!

Von den erwähnten gewöhnlichen Epidemien wären zu trennen Rezidivepidemien, wie sie MARTIRANO in dem Gebiet von Foggia, Kalabrien und der Basilikata beschrieben hat, mit dem Auftreten vieler Ge-

schlechtsformen im Blute, wobei es auch zu tödlichem Ausgange kam. Solche Epidemien scheinen auch von klimatischen und sozialen Faktoren ausgelöst zu werden. Ähnliches fand ich sonst nicht in der Literatur beschrieben. Vgl. auch GIOSEFFI (1918).

Die von MARTIRANO erwähnte Epidemie entstand plötzlich im Juli, um im August den Höhepunkt zu erreichen und Anfang September ebenso plötzlich wieder abzunehmen, obgleich, wie CELLI betont, die Bedingungen für die Fortdauer der Epidemie, Temperatur usw., günstige waren.

C. Einwürfe bzw. scheinbare Unklarheiten in der modernen Malaria-Epidemiologie.

1. Schwinden der Malaria in früheren Malariagegenden trotz Fortbestehens der An.

(Anophelismus ohne Malaria.)

Man lernte Orte kennen, in denen früher Malaria stark geherrscht hatte, wo die Zahl und Entwicklungsbedingungen der An. sich nicht im geringsten verändert hatte, wo die Temperatur nach wie vor sehr wohl ausreichte, vielleicht gebildete Oozysten zur Ausreifung zu bringen, und wo doch die Malaria mit jedem Jahre geringer und milder geworden ist, ja, im klinischen Sinne eigentlich geradezu verschwand. Man beobachtete dort auch keine neuen, oder doch nur sporadische Ausbrüche, trotzdem ständig Leute mit frischen Infektionen in diese Gegenden gelangten.

CELLI und GASBARRINI fanden solche Landschaften in Italien; GALLI-VALERIO stellenweise im Livinental in der Schweiz. Auch der Kanton Waadt in der Schweiz zeigt ein ähnliches Verhalten. In Deutschland berichteten FOKKE und ZIEMANN über ein ähnliches Zurückgehen der Malaria in den Marschen, PUSTINGER und GROBER in Thüringen, NUTTALL in England, SERGENT in einigen Bezirken der Essonne. (Vgl. auch MÜHLENS 1921.) KÖRMÖCZI beobachtete in Budapest mit dem Schwinden der Malaria auch einen schnellen Rückgang der An., ähnliches NUTTALL in der Umgebung von Cambridge (England). TRAUTMANN sah aber in der früher malarischen Umgebung Leipzigs noch weiter An.

Auch auf der Insel Margharita (vor der Mündung des Orinoko) kam es trotz Anophelismus und trotz Vorhandensein von Parasitenträgern nicht zur Malariaverbreitung [VALERI (1922).]

Gründe.

A) R. KOCH erklärte das Zurückgehen der M. in früheren Malariagegenden durch die stattgehabte starke Chininisierung der Bevölkerung. Auch GRASSI mißt dem eine erhebliche Bedeutung bei.

CELLI, SCHOO und SCHÜFFNER halten diesen Grund nicht für stichhaltig, da auch in Gegenden, wo die Bauern massenhaft (wenn auch meist sehr unregelmäßig) Chinin nahmen, die Malaria sich nicht verminderte. Da auch die älteren Landärzte eine wirksame Behandlung der Malaria nicht kannten, habe ich schon früher in der zweifellos stattgehabten, starken Chininisierung der Bevölkerung früherer Malariagegenden nicht den einzigen Grund der Assanierung erblicken können.

Ich verweise bezüglich Einzelheiten auf meinen Aufsatz „Malaria einst und jetzt in den Marschen“, 1901. Deutsche Medizinal-Zeitung.

B) Eine zweite Möglichkeit für das Schwinden der Malaria in früheren Malariagegenden, in denen noch An. vorkommen, wäre nach SCHAUDINN (1902) und CELLI dadurch gegeben, daß die An. der erwähnten früheren Malariagegenden eine Art Immunität gegen die Malaria zeigten.

Nach CELLI zeigten die An. der oben erwähnten Gegenden auffallend wenig Neigung zu stechen, von 2000 nur 70, von denen nur bei 2 die Infektion gelang. Diese Hypothese ist indes

nach der neuen Vererbungsforschung abzulehnen, wonach erworbene Eigenschaften nicht vererbt werden können. Auch das gelegentliche Aufflackern der Malaria in früheren Malariaherden fände dadurch keine genügende Erklärung. Vgl. auch unten Befunde JANCSÓ's, die dagegen sprechen.

C) In England führt GILL (1921) das Verschwinden der Malaria hauptsächlich auf Drainage zurück, wodurch die Brutbedingungen vermindert wurden, in Schweden FLENSBURG, außer auf die energische Behandlung der einzelnen Malariafälle, auf ständige Besserung der hygienischen Verhältnisse, agrarische Sanierung und Dränierung des Bodens, auf die ständige Abnahme der Durchschnittstemperatur des Sommers seit einem Zeitraume von 150 Jahren zurück; jedenfalls ist eine solche in Stockholm seitdem festgestellt.

Besonders sind die letzten Sommer seit 1818 stets sehr kühl gewesen. Bekanntlich ist aber eine Durchschnittstemperatur von mindestens 16° in den Monaten Juli und August für die Entwicklung der Malariakeime notwendig. Vgl. auch oben A 3.

In Ungarn wird nach JANCSÓ die Malaria ebenfalls seit 1897 seltener und milder. Zwar sei nun in den letzten Jahren das Klima ein ungewöhnlich trockenes gewesen, so daß man vielleicht geneigt sein könnte, die Klimaänderung zur Erklärung heranzuziehen. Indes, das Zurückgehen der Malaria hätte dort schon vor Eintritt dieser Trockenperiode begonnen. Andererseits konnte JANCSÓ die dortigen Mücken künstlich genau so infizieren wie früher, wie ROUBAUD und andere auch in nichtmalarischen Gegenden, so daß auch nicht eine eintretende Immunität der An. die Ursache der Verminderung der Malaria sein konnte. Auch eine etwaige eingetretene Immunität der Bevölkerung konnte nicht herangezogen werden, da es JANCSÓ immer wieder gelang, in der dortigen Gegend Menschen künstlich zu infizieren. Da nun in Ungarn keine regelmäßige Behandlung mit Chinin, auch keine mechanische Prophylaxe stattgefunden hat, läßt JANCSÓ die Erklärung für diese eigenartige Erscheinung noch offen.

Auch E. MARTINI (1921) erklärt das Zurückgehen der Malaria in Deutschland und die geringe Verbreitung neuerdings, trotz der vielen Parasitenträger im Weltkriege in erster Linie mit der Durchführung der Bodendrainage und den niedrigen Temp.-Durchschnitten. Bei neuer Steigerung des Temp.-Durchschnittes, Vermehrung der An. und Wohnungsnot könne es ev. wieder zu neuem Ausbruch der Malaria kommen. Über die Bedeutung des Grundwasserstandes vgl. weiter unten.

D) Theorie ROUBAUD's und WESENBERG-LUND's.

Einer der Hauptgründe sollte (Kap. V, D 5) hiernach sein, daß der Hauptüberträger im nördlichen und mittleren Europa, der *An. maculipennis*, sich infolge Änderung der Landwirtschaft mehr an tierische wie an menschliche Blutnahrung gewöhnt hat, was E. MARTINI und ZIEMANN, so allgemein gefaßt, vorläufig mit Skepsis aufnehmen.

ROUBAUD (1921) nimmt sogar eine größere, zoophile, also misanthrope Art des *An. maculipennis* an, die sich nördlich der Alpen ausgebildet haben soll, was von E. MARTINI bestritten wird.

Sicher haben die Wohnung, Lage der Schlafzimmer zu den Viehställen, Bauart der Häuser, Höhe, Farbe, Lüftung, relative Feuchtigkeit usw. eine große Bedeutung für die Biologie der An. Vgl. Kap. V D 5. Bereits SELLA hat in hohen, kühlen Wohnungen mit relativ geringer Feuchtigkeit wenig An. gefunden. E. MARTINI sieht die geringe relative Feuchtigkeit sogar als den wichtigsten biologischen Faktor an. Auch die Wärme spielt eine große Rolle. Hierdurch dürfte auch zu erklären sein, warum die Mücken in manchen Gegenden zeitweilig die Häuser aufsuchen, zeitweilig nicht. E. MARTINI fand in Wohldorf bei Hamburg in einigen Ställen im April und Mai reichlich An., im Hochsommer keine mehr.

Bezüglich dieser Fragen sei besonders auf die Originalarbeiten von E. MARTINI (1921—1922) und auf ROUBAUD (1921) verwiesen.

Gegenüber ROUBAUD behauptet FALLERONI (1921) aus Prioritätsgründen, daß in Italien zuerst der schützende Wert von Viehhaltung gegenüber Malariainfektion erkannt sei. F. bezieht sich hier auf Mitteilungen von BONSERVIZI, der in der Provinz Mantua viele An. in den Ställen, wenige in den Häusern beobachtete, aber auch gewisse stark infizierte Häuser ohne Viehställe.

Auch ECKSTEIN (1922), die Gebrüder SERGENT (1921), MARCHOUX (1921), GRASSI lehnen (z. T. wenigstens) die ausschließliche Bedeutung der Viehhaltung ab.

Immerhin bleibt die Frage eine wichtige, ob die An. einer Gegend sich mehr auf Menschen- wie auf Tierblut eingestellt haben.

In Summa, weniger ein einzelner, sondern mehr oder weniger alle erwähnten Faktoren (A—D) sind zur Erklärung heranzuziehen. (Vgl. bereits 2. Auflage.)

2. Angebliche Malaria ohne Anophelinen.

Immer wieder wurden Behauptungen laut, daß in manchen Malariagegenden An. nicht vorkämen, und immer wird das durch sorgsame Untersuchung widerlegt.

Die Gebrüder SERGENT (1901) haben z. B. bezüglich der Orte Marengo und Montebello in Algier diesen Beweis erbracht.

Auch POSKIN sah in Matadi am Kongo Malaria, aber keine Mücken (im Gegensatz zu späteren erfolgreicheren Beobachtern) und glaubt daher nicht an die An. als einzige Überträger, ebenso nicht MONTORO DE FRANCESCO und andere. Zweifelnd verhielten sich KELSCH, die beiden TREILLE, LEGRAIN. anfangs auch PATRICK MANSON, A. PLEHN. SEMELEDER sah bei Kordoba bei Mexiko eine berüchtigte Fiebergegend, ohne Mücken entdecken zu können. Auch DUPREY sah an der Ostküste Trinidads, trotz starker Malariaverbreitung, nur wenig An., was Verf. 1901 durchaus nicht bestätigt fand.

Erwähnt sei noch eine Mitteilung FRY's, der im Gangesgebiet einzelne Striche malariainfiziert fand, andere nicht, obgleich die Bedingungen dafür dort gegeben sind und Zahl und Art der An. nicht deutlich abweichen von denen in Malariagegenden. Erklärungen für ein solches Verhalten sind aber immer möglich durch die Annahme, daß einer oder mehrere der Faktoren, die zum Zustandekommen der Malaria nötig sind, fehlen. Vgl. auch unsere früheren Mitteilungen über *An. rossi.*

3. Verbreitete Malaria und scheinbar auffallend wenig Anophelinen.

Auch nachdem mir der Nachweis von An. in Kamerun, welches nach A. PLEHN als mückenfrei galt, gelungen war, blieb scheinbar noch immer ein Mißverhältnis zwischen der Zahl der An. und der Zahl der Neuerkrankungen bestehen. Dasselbe findet sich auch in manchen anderen Gegenden. Indes herrscht in Kamerun, wie ich schon früher betont, auch ein auffälliges Mißverhältnis zwischen der oft geringen Zahl der im peripheren Blute auftretenden Malaria-Pa. und der Schwere der klinischen Symptome. Später konnte ich in manchen Gegenden Kameruns sogar deutliche Anophelesplage feststellen, wie z. B. am Wuri-Strome. Erinnern wir uns ferner daran, daß ein An. mehrere Leute hintereinander infizieren kann, und daß es weit weniger auf die Zahl der infektionsfähigen weiblichen An. als auf den Prozentsatz der Speicheldrüseninfektion ankommt.

Sodann liegt es nicht an der absoluten Zahl der An., sondern an der Zahl der wirklich stechenden und infektiösen.

A. PLEHN erwähnt, daß Anfang November 1900, als die Trockenzeit begonnen hatte, auf dem Kanonenboot „Habicht", welches an Land in Duala gedockt wurde, innerhalb 4 Wochen 44 Neuerkrankungen auftreten, ohne daß es den Schiffsärzten gelang, An. aufzufinden. Ich fing solche später in den nahen Hütten der farbigen Arbeiter noch nach Eintritt der Trockenzeit, Ende Dezember 1905. Es lag eben nur an der Übung.

Außerdem gelang es einmal, in der Trockenzeit an Bord eines Wörmanndampfers zwei An. zu fangen, als in Duala trotz aller Mühe kein An. zu finden war. Von diesen zeigte der eine Sporozoiten in den Speicheldrüsen. Sie waren möglicherweise an einem anderen Küstenplatze an Bord geflogen. Die Regen- und Malariazeiten sind an der westafrikanischen Küste verschieden.

Schwerer zu erklären sind schon Fälle, wie die Pandemie in Cetraro (Italien) 1900, auf die MONTORO nach ASCOLI (Policlinico, Sez. prat. 1907) aufmerksam macht.

Dort zählte man 1087 Malariafälle bei 4000 Einwohnern. Trotzdem konnte MONTORO mit GRASSI's Assistenten nur 21 infizierte An. auffinden und auch diese erst nach langem Suchen. Um Rezidive hätte es sich nicht handeln können, da seit 12 Jahren keine Malariaepidemie in jener Gegend geherrscht hätte. MONTORO läßt daher den An. zwar als Malariaüberträger zu, indes wäre er nicht der einzige Überträger!! Schwierigkeiten ergaben sich 1916 auch im Punjab in Khewra (Jhelum-Distrikt in Ostindien), wo als einzige Art der *An. Rossi* sich fand, der nicht infizierbar war, und wo doch ein Milzindex von 64,46% festgestellt wurde.

Zuweilen besteht auch ein Mißverhältnis in der Zahl der infizierten An. und der Zahl der Malariakranken.

In Algier erreichte z. B. die Zahl der infizierten An. nach den Gebrüdern SERGENT 1903 kaum 1,66%, während die Zahl der Fieberkranken unter den Eingeborenen 48,5% war. A. PLEHN fand in einem der gefährlichsten Malarialänder, in Kamerun, von etwa 860 An. nur 2,2% infiziert. Dagegen fand DANIELS von An., die im Laufe von 2—19 Tagen nach ein oder mehrfachem Saugen starben, durchschnittlich 47,5% infiziert.

Die Widersprüche in den Angaben lösen sich, wenn man die Orte stärkster Infektion in den Eingeborenendörfern (in der Nähe der Brutplätze) zur Fieberzeit aufsucht und die Zahl der dann gefundenen Infektionen bei den An. als Grundlage aufstellt. Die Infektion schwankt sehr je nach der Jahreszeit und der Anophelesart. Unter diesen Voraussetzungen fand ich als Maximum der Infektion bei den An. in einer Negerhütte in Duala sogar 16,6% infiziert, d. h. zwei von 16 *An. costalis*, während ich anfangs bei mehreren Hunderten von An. in Duala 1899/1900 überhaupt keine Infektion gefunden hatte.

FRY (1922) zitiert sogar einen Sporozoitenindex von 30%, gefunden von ROSS u. ANNETT in Wilberforce, einen von 25% in Aro, von 50%, in Loko Meji, in Lagos, während in Bengalien nur 0,2% gefunden wurden, wo allerdings die An. Viehställe den menschlichen Schlafräumen vorziehen. Vgl. auch WALCH u. WALCH-SORGDRAGER.

4. Malaria in angeblich unbewohnten Gegenden,

wo also der Mensch nicht oder nur im geringen Grade als Wirt der Malariaparasiten in Frage kommen könnte, soll angeblich vorkommen. Einen sicheren Beweis für diese Behauptung hat man noch nicht erbringen können.

Vgl. auch DONOVAN (1920), der am Fuße des Nilgiri-Gebirges in unbewohnter Gegend nur bei Affen *Plasmod. cochi* und *cynomolgi* fand. Diese aber sind, wie schon früher erwähnt, für die M.-Epidemiologie ohne Bedeutung.

5. Epidemisches, bzw. gehäuftes Auftreten der Malaria in malariafrei- bzw. fast frei gewordener Gegend

ist zu verschiedenen Zeiten und an verschiedenen Plätzen beobachtet worden.

Im Jahre 1921 hat sich die M. auch in Amsterdam wieder erheblich bemerkbar gemacht. Ähnlich berichtet KORTEWEG vom Zaangebiet (Holland). Dort auch gleichzeitig Zunahme der An. Vgl. auch VAN DER SCHEER u. BERLEKOM, SCHOO, E. MARTINI, ZIEMANN.

SCHÜFFNER und SWELLENGREBEL fanden auch an der Ostküste Sumatras eine starke Zunahme der M., die sie auf eine Änderung in der Verteilung der Mücken zurückführen. Die Zahl der Fälle stieg von 17 pro 1000 im Jahre 1906 auf 79 pro 1000 im ersten Halbjahr 1913.

Man muß in solchen Fällen, außer einem unter „Malariaepidemie" bereits erwähnten, besonders günstigen Zusammentreffen verschiedener

Faktoren, schon annehmen, daß die Dauerformen der M. jahrelang im Organismus verbleiben können. Näheres unter „Rückfälle und Rezidive", wo wir von mehrjährigen Latenzperioden hören werden. Es ist klar, daß, diese langen Latenzperioden zugegeben, ein einzelner Fall noch nach Jahren zu kleineren oder größeren Epidemien Anlaß geben kann (bzw. von auswärts eingeschleppte Fälle), wenn die übrige Bevölkerung ihre frühere relative M.-Immunität verloren hat (vgl. dazu R. Ross und E. MARTINI am Schluß von Kap. VII). Ob und inwieweit bei den explosionsartigen Ausbrüchen von Epi- und Pandemien auch Wanderungen von An. eine Rolle mitspielen können, ist noch nicht sicher, aber vielleicht möglich.

HILL und HAYDON beobachteten 1905 in Natal, welches jahrelang fast m.-frei gewesen war, plötzlich wieder eine Epidemie von 9106 Fällen, von denen 107 tödlich verliefen, als gleichzeitig eine starke Mückenplage auftrat. Dasselbe war 1913 in Südafrika der Fall, als trotz schwachen Regens zahlreiche wandernde An. bemerkbar wurden. Vgl. auch Kap. V. SDRODROWSKI u. LINDTROP.

6. Schwerer erklärt ist aber noch das ganz isolierte Auftreten einzelner Fälle von gewissen Malariaformen, z. B. von Q., in einer Gegend, wo sonst nur T. vorkommt. Z. B. hat MÜHLENS bei seinen Untersuchungen in Nordwestdeutschland nur ganz lokal isolierte und einzelne Fälle von Q. festgestellt. Wie hat sich diese Art jahrelang als solche in derartig sporadisch auftretenden Fällen erhalten können?

7. Auffällig ist vor allem noch das verschiedene Verhalten der epidemiologischen Monatskurve bei den einzelnen Malaria-Pa.-Arten (vgl. indes die entsprechende Erklärung weiter unten).

8. Auch das etwaige zyklische Auftreten von M.-Epidemien, für die CELLI in Italien einen alle 5—6 Jahre wiederkehrenden Wechsel aufstellt, ist noch zu erklären.

Ein derartiger Wechsel scheint auch in anderen M.-Ländern vorzukommen, z. B. auch an der Westküste Afrikas, wo wir nach den bisherigen Beobachtungen etwa alle 5 Jahre eine besonders starke M.-Verbreitung sehen. In Kamerun z. B. sollen diese Jahre fast stets mit dem besonders starken zyklischen Auftreten von Taschenkrebsen in den Flußgebieten der Küste bei Duala zusammenfallen. Möglich, daß dieselben (vielleicht meteorologischen) Einflüsse sowohl die Entwicklung der Taschenkrebse, wie die der Malaria-Pa. und An. begünstigen. KIEWIET DE JONGE glaubt auch in Java alle 5 Jahre ein schweres M.-Jahr annehmen zu können, ebenso CHRISTOPHERS im Punjab. Diese sehr interessanten Feststellungen scheinen völlig unabhängig voneinander gemacht zu sein.

Ob diese zeitlichen Schwankungen der epidemiologischen M.-Kurve auch in Beziehung stehen zu den Schwankungen in der relativen M.-Immunität, wäre noch zu untersuchen. GILL (1921) scheint dieses anzunehmen.

CELLI will in Italien sogar einen Jahrhundertzyklus der Ma. festgestellt haben und zwar während 25 Jahrhunderte bis jetzt vier große aufeinanderfolgende aufsteigende Phasen der M. mit Zu- und Abnahme, wobei die jeweilige Abnahme mit den vier großen Blütezeiten der dortigen Landwirtschaft, der präromanischen, der zur römischen Kaiserzeit, der im 8. bis 9. Jahrhundert und der nach der Renaissance 1500—1600 zusammmenfällt.

D. Verschleppung der Malaria in malariafreie Gegenden.

Bei Zusammentreffen der früher erwähnten günstigen Umstände kann die M. zuweilen auch in bis dahin freie Gegenden verschleppt werden.

1. durch chronisch malariainfizierte Menschen, wenn sie in der neuen Gegend die geeignete Anophelinenart vorfinden (durch den Weltkrieg erneut bewiesen),
2. durch m.-infizierte, verschleppte An.

1. Verschleppung der Malaria durch Parasitenträger. (Vgl. auch Kap. III.)

In verschiedenen Gegenden der Vereinigten Staaten wurde, z. B. von PATTERSON in New York, gehäuftes Auftreten der M. bemerkt, nachdem dieselbe durch aus Kuba, bzw. von den Philippinen heimkehrende Soldaten eingeschleppt war. Dasselbe sah CRAIG in Connecticut (U. S.) (Milit. Surgeon, 1910, H. 3).

Ähnliches berichtete FLENSBURG aus Uddevalla in Schweden, wo seinerzeit aus Deutschland heimkehrende Soldaten die M. einführten. Dies trifft auch nach AYRAUD für Mong-Tsen in China zu, wo Europäer die Seuche verbreiteten, während in Algier die Gebrüder SERGENT wandernde Kabylenstämme als M.-Verbreiter betrachten. Vielleicht, daß im westlichen Sudan die wandernden Haussah eine ähnliche Rolle spielen.

MOLLOW beobachtete in einem bisher m.-freien, aber an.-reichen Orte Bulgariens, daß, nachdem zwei m.-infizierte Arbeiter hinzugezogen worden waren, unter den 167 Eisenbahnarbeitern, die in Baracken untergebracht waren, eine starke, fast alle Leute ergreifende Epidemie auftrat. 13% der gefangenen An. erwiesen sich als infiziert.

Ähnliche Beispiele wurden auch während des Weltkrieges zahlreich berichtet. Vgl. auch RAYMOND (1917), DIBLE, REID und HUMPHRYS, ROUBAUD, RIEUX (1918), der in Frankreich von 258 eingeschleppten Pa-Trägern berichtet. Die Stadt Bagdad wurde, wenn auch schwach, ebenfalls während des Weltkrieges infiziert (KÜLZ), ebenso nach ZIEMANN das Libanon-Gebirge bei Zachle. Nach MAC DONALD kam es 1917 zu 200 einheimischen Fällen in Sheppey und Sandwich (England), 1919 noch zu 40. CARTER berichtete in England von 326 Fällen innerhalb von 2 Jahren. Nach einem preußischen Ministerialerlaß (4. April 1918) kamen in Preußen seit Kriegsausbruch 1038 Fälle vor, darunter 148 in der Heimat infizierte Zivilpersonen. Vgl. SCHMALZ (1919).

Sporadische Fälle wurden selbst in Großstädten gesehen. Z. B. 1919 und 1920 von ZIEMANN 5 Fälle von T. in Berlin, von RETZLAFF, von A. PLEHN, V. SCHILLING, SCHIFF, SIMONS, ROSENBERG, RUMPEL weitere Fälle. Vgl. genauere Literatur bei GORDON (1923). Dort auch die Fälle von FISCHER, GLASER, BENDA, FRIEDEMANN, SKLARZ, ROSENBERG erwähnt. Seit 1921 häuften sich auch Fälle von Perniziosa in Deutschland als Nebenbefund bei einer Salvarsanschädigung, so daß im ganzen über 70 bekannt wurden. Von diesen waren im Felde gewesen 19. Nach der Zusammenstellung von I. GORDON (1923) hätten 13 nie Deutschland verlassen. In 29 Fällen = 89,7% spielte Lues in der Anamnese eine Rolle. Jedenfalls zeigt die neuere Literatur, daß die Zahl der durch den Krieg bedingten Neuerkrankungen weit hinter der Zahl der bereits eingeschleppten bzw. der richtigen Rezidive zurückbleibt.

2. Verschleppung der Malaria durch infizierte Anophelinen.

Nach R. ROSS wäre die Verbreitung der M. in Mauritius durch von Madagaskar her eingeschleppte *An. costalis* erfolgt. Benachbarte Inseln, wie Rodriguez, blieben anopheles- und damit malariafrei.

SKRODZKI konnte in Neu-Langenburg (Deutsch-Ostafrika) 1550 m über dem Meere keine endemische M. und in 17 Monaten keine Mückenart auffinden. Trotzdem trat bei einem 2 ½jährigen Europäerkinde, das dort geboren wurde und die Gegend nie verlassen hatte, Perniziosa auf, wahrscheinlich infiziert durch eingeschleppte Mücken. Es wurde nämlich *An. costalis* nur beobachtet, sobald Besuch aus dem Tieflande kam. (Vgl. auch Einschleppung auf die Insel Galveston nach BAHRENBURG 1915.)

Nach BOUSFIELD (1919) sollten in Khartum immer erneut durch Flußboote und Eisenbahnen infizierte An. eingeführt worden sein. In Syrien, Gegend von Aman, sah ich 1918 auch durch Lastwagen und Automobile mit Schutzwänden *An. superpictus* stundenweit mitgeschleppt werden, EUGLING in Albanien auch durch Schilf, Stroh und Heu, in deren Hohlräumen sich die An. verbergen konnten.

E. Die jahreszeitlichen Kurven der Malaria.

Durch tausendfache Erfahrung wissen wir, daß die M.-Neuerkrankungen in allen Fiebergegenden in den wärmeren Jahreszeiten auftreten daß also im allgemeinen in der kühleren Jahreszeit auf natürlichem Wege keine Neuinfektionen erfolgen. (Vgl. Kap. IV G, spez. Abschnitt über Sporozoiten und H)

SIVÉN, erwähnt nach FLENSBURG, scheint allerdings anzunehmen, daß die Sporozoiten während des Winters in der Mücke verharren könnten, so daß die aus dem Winterschlaf aufwachenden Mücken im Frühjahr den Menschen infizierten, wodurch nach 14tägiger Inkubationszeit die M.-Kurve während der Monate Mai und Juni zum Ansteigen käme. GRASSI (1921), STEUDEL (1917), WERNER (1917) nehmen einen ähnlichen Standpunkt ein. Ein Beweis wird aber nicht erbracht.

MARTIRANO hat in Atella, einem der schlimmsten M.-Herde der Erde, unter den überwinternden An. nach dem November keine Infektion mehr gefunden. In einem anderen gefährlichen M.-Herde, in Tuturano, wurde im März und April 1903 unter 400 An., die in den Häusern der Malariker gefangen wurden, kein einziger infiziert gefunden, und die ersten Infektionen fanden sich erst in der zweiten Hälfte des Juni.

Ich selbst fand ausnahmsweise noch im Anfang Oktober 1901 in Tossens bei Wilhelmshaven auf dem dunklen Boden einer Lehrerwohnung unter Hunderten von *An. maculipennis*, von denen einige frisch gesogen hatten, ein Exemplar infiziert durch T.-Oozysten. Das Töchterchen des Lehrers litt an chronischer T. Auch SWELLENGREBEL (1922), der in der Umgebung von Amsterdam bei seinen schönen Untersuchungen zwar Bildung junger Oozysten im Winter (noch von Februar bis April) (Heizung) feststellen konnte, sah keine überwinternden Sporozoiten, KING (1921) im Mississippidelta im Winter auch keine Oozysten. Betr. der Befunde KORTEWEG's (1921) u. WENYON's (1921) vgl. weiter unten.

In dem tropischen Bombay sah BENTLEY bei *An. stephensi*, dem dortigen M.-Überträger, während der Trockenzeit ebenfalls keine Sporozoiteninfektion. Stets war der Sporozoitenindex erheblich kleiner als der Oozystenindex. Auch KING (1921) sah bei 5673 *An. quadrimaculatus* nur in 0,57% Mageninfektion und nur in 0,03 °/₀ Drüseninfektion.

Gelegentlich einer anderen Untersuchung zeigten sich (BENTLEY) in der Trockenzeit (Februar und März 1911) 238 Mägen bzw. Speicheldrüsen von *An. stephensi* nur zweimal infiziert. Ähnliche Erfahrungen machte Verf. 1909 in Duala bei *An. costalis* aus den Hütten der Eingeborenen. Die Monats-Protokolle gingen leider verloren. Auch hier war der Sporozoitenindex erheblich kleiner als der der Oozysten. Auf der Höhe der Trockenzeit während der Monate Januar/Februar war überhaupt keine An.-Infektion festzustellen. Demgegenüber fanden jedoch STEPHENS und CHRISTOPHERS in Freetown (Westafrika) während der Trockenzeit eine Sporozoiteninfektion der An. bei 5—10%. Möglich, daß sich hierbei die einzelnen An. sehr verschieden verhalten.

Jedenfalls entsteht praktisch eine neue Epidemie erst, wenn die An. das gametenhaltige Blut der Rezidivkranken saugen und zur Entwicklung der Oozysten die nötige Temp. finden. Das Minimum der M.-Erkrankungen liegt daher allgemein in Europa im Dezember-Februar, in den Tropen während der Trockenzeit, während sich in der Übergangszeit, wegen der häufigen Erkältungen, die Rezidive mehren.

Zu verwenden sind nur solche Kurven, bzw. Angaben, die auf einwandfreiem und reichlichem Material beruhen. Wir haben auch scharf zu trennen zwischen

1. den plötzlich ansteigenden Kurven der Neuerkrankungen im Sommer,

2. dem mehr allmählichen Ansteigen der Rezidivkurven im Frühling. Über Neuerkrankungen im Frühling vgl. weiter unten.

Erst durch die Verbesserung der Untersuchungstechnik wissen wir ja, daß nach dem Ende der M.-Zeit eine große Anzahl von früher völlig übersehenen Infektionen des Blutes bestehen bleibt. Es handelt sich dann um Pa.-Träger, die schein-

bar keine Krankheitsspuren zeigen, bei denen es unter Umständen in der vergangenen M.-Zeit gar nicht zu Erstlingsfiebern kam, die dann aber im Frühling des nächsten Jahres an M. erkranken. Es ist wohl keine Frage, daß der Frühling, wie in der ganzen Tier- und Pflanzenwelt, auch beim chronisch m.-infizierten Menschen eine Umstimmung des Organismus bedingt (gesteigerte Erregbarkeit der Vasomotoren und des vegetativen Nervensystems). Besonders bei der am meisten betroffenen Landbevölkerung kommen noch die anstrengenden Feldarbeiten, häufige Erkältungen und Durchnässungen hinzu, die durch Schwächung der Resistenz des Körpers Rezidive auslösen lassen.

In Schweden erkrankten z. B., nach FLENSBURG, früher die Dalekarlier, die im malariaverseuchten Süden Schwedens arbeiteten und im Herbst nach Hause zurückkehrten, in der Heimat nicht selten erst während des darauffolgenden Frühlings. Ähnliche Beispiele werden von FLENSBURG mehrfach von Soldaten erwähnt, die nach dem malariaverseuchten Waxholm kommandiert waren.

Entsprechende Erfahrungen machte ich vielfach bei deutschen Soldaten im Weltkriege, bei denen die Infektion zweifellos in Rußland bzw. dem Balkan im Sommer/Herbst erfolgt war, der Ausbruch selber aber erst durch die Kriegsanstrengungen eintrat.

Das komplizierte Kapitel wird am einfachsten und übersichtlichsten, wenn wir nunmehr kurz die epidemiologischen M.-Kurven der einzelnen Gegenden zunächst für sich und dann vergleichend untereinander betrachten.

Epidemiologische Malariakurve in Nordeuropa.

WENZEL wies nach, daß in Wilhelmshaven zur Zeit des Hafenbaues die Neuerkrankungen 20—25 Tage nach Eintritt der größten Sommerwärme erfolgten, daß daher die M.-Kurve im August oder September ihren höchsten Stand erreichte. WENZEL zeigte ferner, daß zum Zustandekommen einer M.-Epidemie die Temperatur mehr als 13° R betragen mußte. Vgl. Fig. 34, Nr. 1 u. 2 (in Nr. 2 sehr schön auch die Frühlings-Rezidivkurve zu sehen).

In auffallendem Gegensatz dazu steht Nr. 3, 4 und 5. Danach stiegen in den betreffenden Beobachtungsbezirken die M.-Morbiditätskurven schon im März bzw. April steil an, erreichten im Mai bzw. Juni ihren Gipfel, um bereits im Juli rasch zu sinken.

Eine ähnliche Kurve wie Fig. 34 Nr. 3 und 4 gibt KIRSCHBAUM beim I. Armeekorps. K. faßt aber selber seine Fälle als Rezidive vom Vorjahre auf. Beginn mit wenigen Fällen im Februar/März, Kulminieren im Mai, langsames Absinken im Juni, Juli und August, ohne neuen Anstieg im August/September.

Die M.-Kurve erreichte also in Nr. 3 und 4 ihre Höhe in Monaten, wo nach GRAWITZ die Außentemperatur unmöglich so hoch sein kann, um die Entwicklung der M.-Oozysten in den An. zu gewährleisten. Auch wäre nach GRAWITZ ein Stechen der An. in den kühlen Monaten März und April ausgeschlossen. Das trifft aber durchaus nicht zu, wenn sich die An. in warmen Räumen aufhalten können. Man muß nach R. KOCH dies Verhalten der Kurven so erklären, daß sich die Menschen in Norddeutschland durch Heizen ihrer Wohnungen noch in den Monaten März, April und Mai künstliche Wärme schaffen. Da nun Ende Februar bzw. März an den ersten warmen Tagen die An. ihre Winterquartiere verlassen, könnten sie nachts in die warmen Räume zurückkehren, wo sie sich durch Stechen der chronisch M.-Kranken infizieren können. Wenn nun die Temperatur während der Tage, wo der An. sein Blut verdaut, so hoch ist, daß sich Oozysten dabei entwickeln können (s. die Angaben JANCSO's), so schadete auch ein vorübergehendes Sinken

der Temp. der Entwicklung der Oozysten nicht. Wenn nunmehr die An. nach Reifung der Oozysten aufs neue stechen, könnten auf diese Weise die Frühjahrsneuerkrankungen erklärt werden.

WALTERHÖFER (1919) steht dieser Erklärung zweifelnd gegenüber. Er faßt die T.-Fälle im Frühjahr als Rezidive auf, während die Perniziosa im Herbst rezidivierte. Er sah unter 1700 Fällen die meisten Rezidive im April, die wenigsten zwischen Juni und August. Ähnliche Erfahrungen machte CARNOT (1917) in Mazedonien.

In der Tat sind aber sowohl in Italien wie auch in Deutschland im Winter und Frühjahr eine Anzahl von Neuerkrankungen beobachtet worden. Indes ist an den betr. Angaben, z. B. Fig. 34, Nr. 3, 4 u. 5 auszusetzen, daß in ihnen **die Neuerkrankungen und Rezidive nicht voneinander getrennt sind.** Ich will dabei noch davon absehen, daß die Kurven nicht auf Blutuntersuchungen, sondern auf klinischer Beobachtung beruhen. Insbesondere ergeben die Kurven bei den Armeekorps nicht die natürlichen Bedingungen für das epidemiologische Verhalten der M. und auch der An., wenn es sich um Truppen in Festungen handelt.

Ich selbst beobachtete 1896 schon im Mai das Auftreten von M.-Neuerkrankungen in dem Fort Langlütjen bei Bremerhaven unter den dort vom Mai ab stationierten Matrosenartilleristen. In diesem Fort, welches im Winter nur vom Forstaufseher mit seiner Familie bewohnt wurde, und welches in sehr wasserreicher Umgebung liegt, hatten malariainfizierte Arbeiter zu tun, und unter den Artilleristen waren auch in früheren Jahren bald nach Belegung des Forts Neuerkrankungen aufgetreten. Vor Belegung wurden die Räume desselben aber wochenlang hintereinander stark geheizt, um die Feuchtigkeit zu bekämpfen. *An. maculipennis* wurde von mir schon im Mai 1897 in den Mannschaftsräumen des Forts verschiedentlich gefunden. Indes blieben die damaligen Untersuchungen der Mücken auf Malaria-Pa. ohne Resultat.

Nach diesen Bemerkungen ist es also auch gar nicht wunderbar, wenn ich während des Weltkriegs 1916 bei einer kleinen Anzahl meiner T.-Kranken die Neuerkrankung, sowohl im Westen (an der lothringischen Front), wie im Osten ev. schon in den Mai bzw. Juni verlegen konnte.

Die übergroße Mehrzahl meiner T.-Fälle im April, Mai und Juni waren aber ganz unzweifelhafte Rezidive vom Vorjahre.

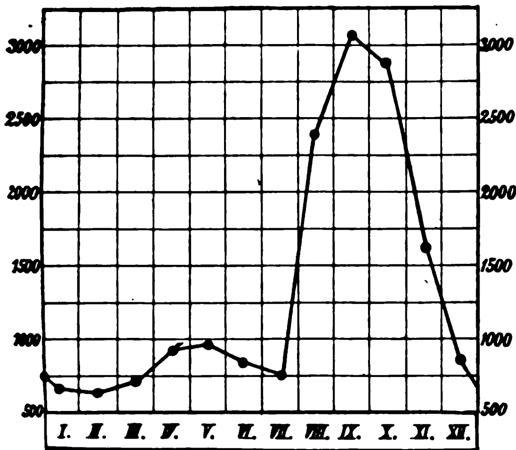
Die warmen Unterstände in der Erde bzw. die Wärme in eroberten Bauernhäusern boten eben den An. zur Reifung der Oozysten günstige Bedingungen.

STEUDEL sah während des Weltkrieges in Rußland bei seinem Armeekorps (nachdem die einheimische Bevölkerung evakuiert war) Zugänge von M.-Neuerkrankung sogar hauptsächlich im Mai auftreten, weit weniger im August. Da aber STEUDEL selbst mit der Möglichkeit rechnet, daß sich unter den deutschen Soldaten bzw. unter den einheimischen Arbeitern Parasitenträger befunden haben können, und da ferner Mückenlarven erst von Anfang Juni an im Freien auftraten, könnte es sich m. E. nur um Hausinfektionen durch überwinternde An. und Pa.-Träger gehandelt haben. STEUDEL selbst verlegte die Infektion durch die An. auf den April, in welchem Monat die Temperatur dort in der ersten Hälfte noch sehr niedrig war, wo also in den russischen Bauernhäusern noch ein künstlich warmes Klima erzielt werden mußte.

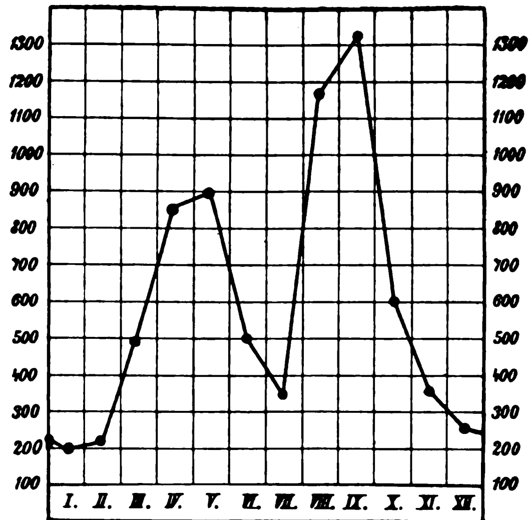
MUNK dagegen beobachtete ebenfalls während des Weltkrieges, in Polen und Wolhynien, in der M.-Kurve 2 Gipfel, einen niedrigeren im Mai, einen höheren im September und Oktober. Der im Mai wird bedingt gewesen sein durch Rezidive (bzw. Neuerkrankungen in geheizten Häusern), der im Herbst, nachdem die An. für die Reifung der Oozysten ohne Heizung genügende Wärme in der Außenwelt gefunden. NÖLLER weist mit Recht auch auf die Rezidiv-Epidemien im Frühling bei Hämoproteus-Infektion der Vögel hin.

Auch H. WERNER (1917) sah bei seinem Korps an der Ostfront 1916 2 Gipfel der M.-Kurve, einen niedrigen, Ende Mai und Juni (Rezidive), einen höheren (Anstieg im Juli, Höhepunkt im August, Abfall im September) betr. die Neuerkrankungen.

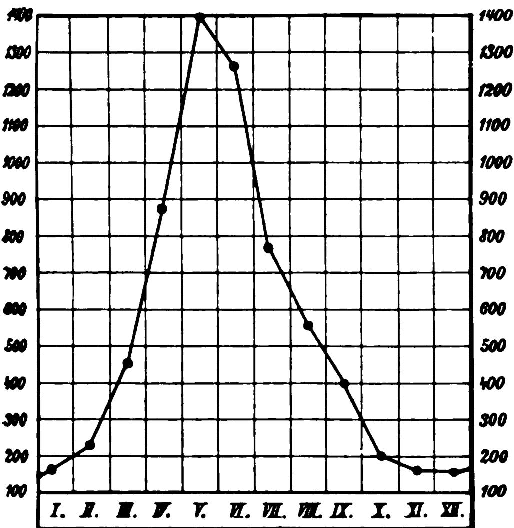
Fig. 34.



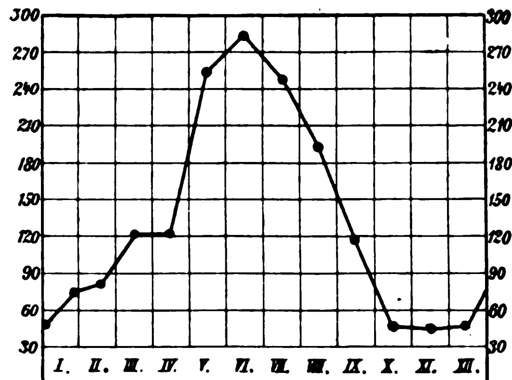
Nr. 1. Monatsweiser Zugang an Malaria in Wilhelmshaven 1840—69 (WENZEL.)



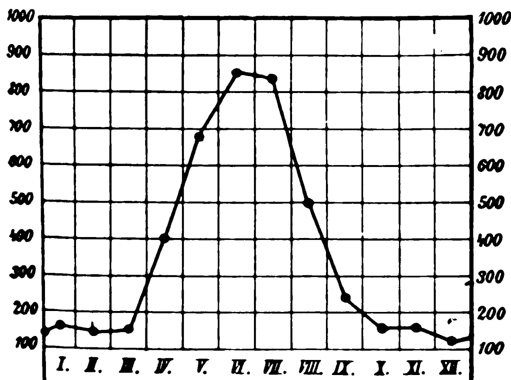
Nr. 2. Desgl. in Dithmarschen 1842—63. (DOSE.)



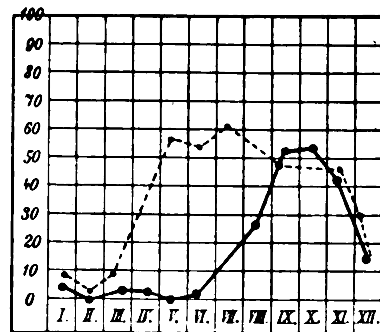
Nr. 3. Desgl. in Leipzig 1832—65. (THOMAS.)



Nr. 4. Desgl. in der Bayrischen Armee. Mittel der Jahre 1874/75—96. (GEORG MAYER.)



Nr. 5. Desgl. im I. Armeekorps (Ostpreußen) 1884—88. (GRAWITZ.)



-------------- *Recidive*

———————— *Neuerkrankung*

Nr. 6. Verlauf der Quartana in ganz Italien. Vergleiche hierzu die einzelnen Nummern der folgenden Figur.

Epidemiologische Malariakurven in Nord-Europa.

Um den Widerspruch zwischen der Kurve WENZEL's und den Kurven 3 und 5 aufzuklären, gab MARTINI folgende Erklärung: Die An. hätten in den zur Zeit des Hafenbaues von Wilhelmshaven mit Stroh gedeckten, ungeheizten Baracken, in denen die Arbeiter untergebracht waren, im Winter und Frühling nicht die zur Reifung der etwa aufgenommenen M.-Keime erforderliche Wärme gefunden; deshalb hätte die M.-Kurve ihr Maximum erst im Spätsommer erreicht, 20—25 Tage nachdem die Außentemperatur ihr Maximum erreicht. Diese Erklärung dürfte durchaus zutreffen.

Andererseits erwähnt FLENSBURG an Hand von 60449 M.-Fällen in Schweden, von 1875—1908, daß die M.-Kurve (umfassend Neuerkrankungen und Rezidive) dort ganz plötzlich Ende Mai anstieg, um dann schnell abzufallen, ein Beweis, daß dort auch die Neuerkrankungen schon Ende Mai auftreten. In Schweden wird aber auch im Mai noch in den Wohnungen geheizt, so daß auch hier unsere obigen Erklärungen betr. Frühlings-Neuerkrankungen zutreffen dürften.

Im übrigen ergab sich auch in Schweden eine weitgehende Parallele zwischen Außentemperatur und Malariakurve. Eine Durchschnittstemperatur im Juli unter 15,3° bringt dort die Epidemie zum Aufhören, Durchschnittstemperaturen im August unter 15° im allgemeinen ebenfalls, während eine im Juli 17° übersteigende Durchschnittstemperatur sich als vorteilhaft erwies.

Gewisse Schwierigkeiten in der Erklärung mancher Neuerkrankungen im Frühjahr würden immerhin noch vereinfacht werden, wenn die Annahme SCHAUDINN's u. DOFLEIN's sowie GRASSI's (1921) zuträfe, daß die M.-Keime zum Teil auch auf die junge Brut der An. übergehen könnten.

Wissen wir doch, daß auch gewisse andere Blutprotozoen die Nachkommen der übertragenden Insekten zu infizieren vermögen. Vgl. indes die schon erwähnte Kälteempfindlichkeit der Malariaoozysten.

SCHAUDINN selbst war jedenfalls nicht geneigt, der etwaigen Infektion der jungen Brut der An. eine große epidemiologische Bedeutung beizumessen.

Meine eigenen Untersuchungen über etwaige Infektionen der An.-Larven in Viktoria ergaben, wie schon erwähnt, bisher ein negatives Resultat.

In diesem Zusammenhange sei auch auf die wichtige Angabe GRASSI's (1922) verwiesen, wonach in Gegenden, wo die An. nur im Frühling und im Frühsommer in den Häusern zu finden sind, die M. Ende des Sommers verschwindet, dagegen bis zum Herbst andauert, wenn die An. auch noch im Herbst die Häuser aufsuchen. Es wäre das bei den Monatskurven der M. sehr wohl zu berücksichtigen.

Wir können, **zusammenfassend,** sagen:

1. In Nordeuropa, wo Perniziosa (fast) ganz fehlt, Q. nur sehr selten vorkommt, steigt die Rezidivkurve schon im April und Mai an, um im Juni/Juli wieder abzufallen. Natürlich können auch in den übrigen Monaten Rezidive auftreten (vgl. oben WALTERHÖFER), besonders auch bei Klimawechsel im Herbst und Winter.

Nach VON NEERGARD traten bei seinen 380 M.-Kranken in Davos (4000 Fuß über dem Meere) die meisten Rezidive (monatlich 80—90) von Dezember bis April auf, um dann auf 22 im Juni, 10 im Juli und 1 im Oktober zu sinken. SCHITTENHELM und SCHLECHT sahen die meisten Rezidive im Oktober/November bzw. April/Mai.

2. Neuerkrankungen **können** schon Ende Mai auftreten, wenn die Bedingungen zur Oozystenbildung (hohe Temperatur, Feuchtigkeit usw.) gegeben sind (unter Umständen sogar noch früher in künstlich erzeugtem warmen Klima (Heizung); an Orten, wo kein gemäßigtes Klima künstlich durch

Heizen geschaffen wird, **durchschnittlich erst im August—September.** Vgl. Fig. 34 1 u. 2.

So wäre es erklärlich, wenn KORTEWEG (1921) in Holland in M.-Häusern im Sommer nur 0,7 % der An. infiziert fand, im November und Dezember 7 % bzw. 6 % (Heizung). Vgl. auch WENYON (1921), der ebenfalls im Winter Oozysten feststellte.

LENZ (1917), im ähnlichen Sinne auch SCHAEDEL (1918) behaupteten daher zu Unrecht, daß die Kurve der Malariarezidive genau wie die der Neuinfektionen der Sommer-Temp. und der Sonnenscheindauer folge infolge Anpassung der Parasiten an die Flugzeit der Mücken. Vgl. auch MÜHLENS (1921) und v. NEERGARD, die sich ebenfalls gegen LENZ wenden. (Indes scheint auch E. MARTINI Lichteinflüsse für das Entstehen der Rezidive im Frühling verantwortlich zu machen.)

Daß im übrigen Nordeuropa die M.-Kurve in einzelnen Jahren schwanken kann, zeigte sich auch aus den schönen Untersuchungen der M.-Kommission von Nord-Holland im Jahre 1920 und 1921 (Bericht von 1922). 1922 Jaarverslag der Malariacommissie voor Noordholland (vgl. auch 1923).

Epidemiologische Malariakurven in Südeuropa und anderen Gegenden der gemäßigten Zone.

Eine große Verwirrung herrschte anfangs auch bezüglich der M.-Kurven in Italien, wo wir neben der T. auch Perniziosa und Q. zu betrachten haben. Später lernte man die Neuerkrankungen von den Rezidiven trennen, und ich gebe in folgendem die sehr lehrreichen Kurven CELLI's, welche den Mechanismus besser als lange Worte erklären (Fig. 35).

CELLI unterscheidet:

a) einen Typus Norditalien, mit Beginn der Epidemie von T. im Frühjahr, allmählicher Zunahme bis zum Sommer und plötzlicher Abnahme im Herbst,

b) einen Typus Süditalien und auf den Inseln, mit überwiegender Perniziosa, mit einem Minimum im Juni, plötzlicher und rascher Zunahme im Juli und plötzlicher oder langsamer Abnahme im Herbst.

Bei dem Typus Süditalien unterscheidet er wieder viele Abarten, z. B. den Maremmentypus, der einen Übergang zwischen dem Typus Norditalien und Süditalien bedingt.

Nach R. KOCH erfolgt in den Maremmen von Toskana der plötzliche Anstieg der M.-Kurve regelmäßig etwa 3 Wochen, nachdem 27° C dauernd erreicht oder überstiegen sind. Hierbei hielte sich die Temp. in geschlossenen Räumen auch nachts auf etwa 24—25° C, so daß sich die Oozysten gut entwickeln können. Rechnete man 10 Tage auf die Entwicklung der Pa. in der Mücke, 10 Tage auf das Inkubationsstadium der M. vom Stich des infizierten An. an bis zum Ausbruch des Fiebers, so wäre die Beziehung des Anstieges der M.-Kurve zur Zeit und Dauer der höchsten Maximaltemperatur erklärt. Hiernach müßte man, wie auch GRASSI annimmt, die bis dahin vorkommenden Infektionen als Rezidive betrachten.

Nach SANTORI (Atti 1900) fällt indes der Anfang der eigentlichen M.-Epidemie in der Provinz Rom mit derartig überraschender Regelmäßigkeit in die zweite Hälfte des Juli, daß sich bis jetzt diese Tatsache nicht mit den jedes Jahr schwankenden meteorologischen Erscheinungen genügend erklären lassen kann. Dies wäre um so auffallender, als in einigen Gegenden im Juni, dicht vor dem epidemischen Anstieg der Perniziosa im Juli und August, keine M.-Rezidive von Kranken mit Gameten im Blute gemeldet werden!

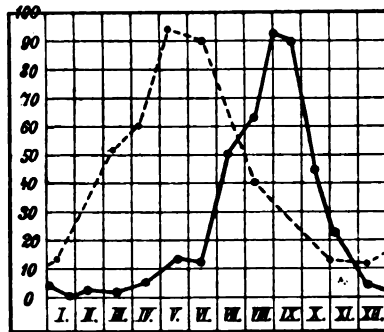
CELLI, der die An. im März noch in Höhlen, Hütten und Ställen sah — in den Ställen zum Teil schon vollgesogen — fand den Prozentsatz der infizierten An. ebenfalls Ende Juni noch sehr gering, dagegen sehr hoch im Juli, August und September. Bei 294 gefangenen An. aus der Malariaumgegend Roms konnte vom 8. Oktober bis 7. Dezember keine Infektion mehr gefunden werden.

TANZARELLA bringt aus Brindisi folgende Zahlen für 1901: Mai 15 (Rezidive), Juni 0, Juli 74, August 171, September 12, Oktober 10 Malariaerkrankungen (nach A. PLEHN).

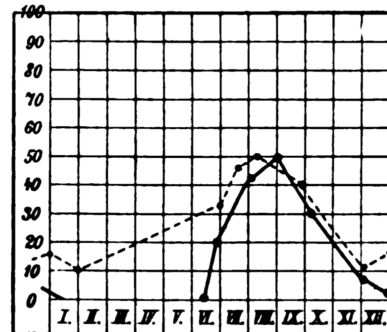
Zweifellos aber beeinflussen Temperaturerniedrigungen bleibender Art, nachdem die Epidemie ihren Gipfel erreicht hatte, das Aufhören der Epidemie, und kann letztere, je nach Art und Grad der Temperaturerniedrigung, kritisch oder lytisch erfolgen.

Fig. 35.

Norditalien.

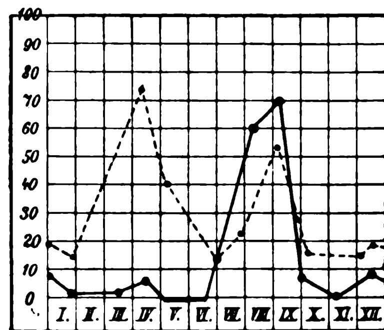


Nr. 1. Verlauf der Tertiana.

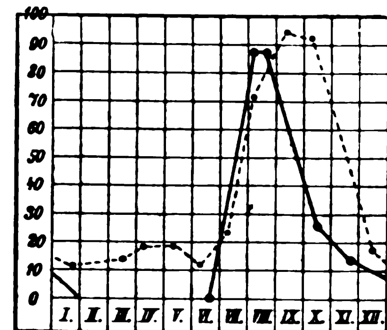


Nr. 2. Verlauf der Perniziosa.

Latium.

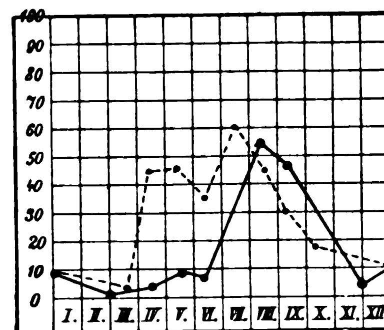


Nr. 3. Verlauf der Tertiana.



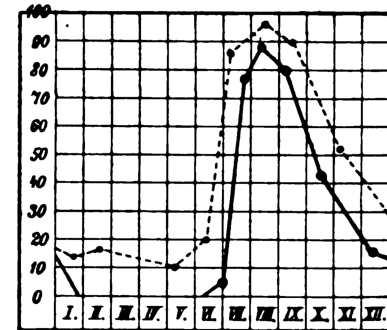
Nr. 4. Verlauf der Perniziosa.

Süditalien.



Nr. 5. Verlauf der Tertiana.

------------ = Rezidiv.



Nr. 6. Verlauf der Perniziosa.

———————— = Neuerkrankung.

(Vgl. Nr. 6 von Fig. 34.)

Epidemiologische Malariakurven in Süd-Europa.

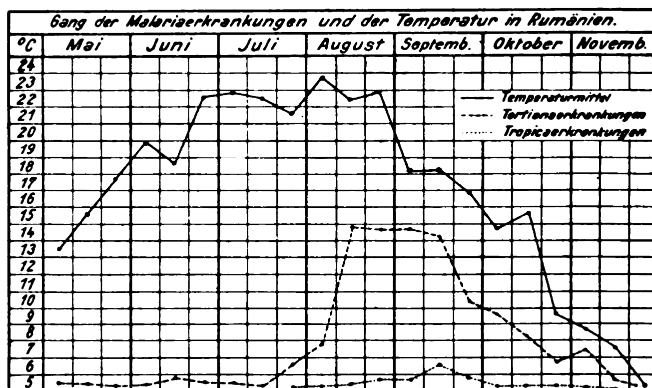
Aus den Kurven CELLI's geht jedenfalls hervor, daß **in Italien, wo die armen Bauern sich übrigens kein künstlich warmes Klima wie in Nordeuropa schaffen, Neuerkrankungen an T. bereits im April, Mai und Juni**

vorkommen **können.** Indes ist dann ihre Zahl viel geringer, als die der gleichzeitig auftretenden Rezidive. Die Verlängerung der Epidemie in manchen M.-Orten Süditaliens bis November, ja Dezember, kann mit der längeren Andauer einer hohen Außentemperatur erklären. Die Q. beginnt am spätesten und hört am spätesten auf, vgl. dazu Fig. 34, Nr. 6.

Ein sehr verschiedenes Verhalten zeigen in den einzelnen Teilen Italiens die Rezidive, vgl. Fig. 35, Nr. 1—6. Dieselben hängen, außer von der biologischen Entwicklung der M.-Dauerformen, vielfach von Schädigungen, welche die Resistenz des Körpers treffen, ab, und können durch klimatische und soziale Faktoren bedingt sein. Da die letzteren in den einzelnen Gegenden verschieden sind, hat auch das verschiedene Auftreten der Rezidive in den einzelnen Landstrichen nichts Auffallendes.

Wenn man die Kurven Celli's betrachtet, so kommt man unwillkürlich zu dem Schluß, daß auch in der Kurve Dose's, Fig. 34 Nr. 2, die die natürlichen Bedingungen der Land-

Fig. 36.
Malaria-Kurve in Rumänien.



Nach R. Regendanz (Arch. f. Sch. u. Tropenhyg. Bd. 22. 1918. Nr. 3).
Aus: Archiv f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 22, 1918, Nr. 3.

bevölkerung, nicht kasernierter Soldaten, umfaßt, der **Anstieg im April und Mai mindestens in erster Linie durch die Rezidive bedingt** ist, welche wohl durch die Frühjahrsarbeiten und die Unbilden des nordischen Frühlings ausgelöst wurden.

Die neueren Untersuchungen zeigten aber, daß, im Gegensatze zu den Kurven Celli's, in Südeuropa die T.-Kurve im allgemeinen 1—1$^{1}/_{2}$ Monate früher kulminiert als die der Perniziosa. (Vgl. auch Noher betr. Serbien.)

Auch in Korsika steigt, nach Leger, die T.-Kurve schon in den Monaten Mai und Juni an, erst im August und September die Perniziosakurve, die dann der T.-Kurve parallel läuft. Vom Dezember bis Mai kommt es dort nur ausnahmsweise zu malarischen Erkrankungen. Jancsó beobachtete in Klausenburg im Frühjahr eine T.-, im Sommer eine Perniziosa- und im Herbst eine Q.-Epidemie. Betr. Rumänien vgl. Fig. 36.

Auch Mollow sah in Bulgarien bei einem Material von 186 Fällen die T.-Neuerkrankungskurve im Mai ansteigen, die Perniziosakurve Ende Juli bzw. Anfang August, um dann September wieder abzunehmen; in Mazedonien Wörner die T.-Kurve von Mitte Juni bis Anfang Oktober die Perniziosa-Kurve von Mitte Juli bis Anfang Dezember, die T.-Rezid. von Mitte Oktober bis Mitte Juni, Perniziosa-Rezid. von Mitte Dezember bis Mitte Juli. Nach Phear (1920) (vgl. Literatur unter Kriegsmalaria) begann in Macedonien die T. Ende Juni, um im September den Höhepunkt zu erreichen, die Perniziosa im August; Höhepunkt 4 Wochen später.

Nach Ivanić kulminiert in Dalmatien die T. schon im Juni, die Q. und Perniziosa im September, wobei die Q. eine breite, die Perniziosa eine steile Aufstieglinie zeigt.

Joyeux, Ch. (1920) sah bei der Orientarmee im Weltkriege die ersten infizierten *An. maculipennis* schon am 18. VI. Vgl. auch Bruns u. Cl. Clarke.

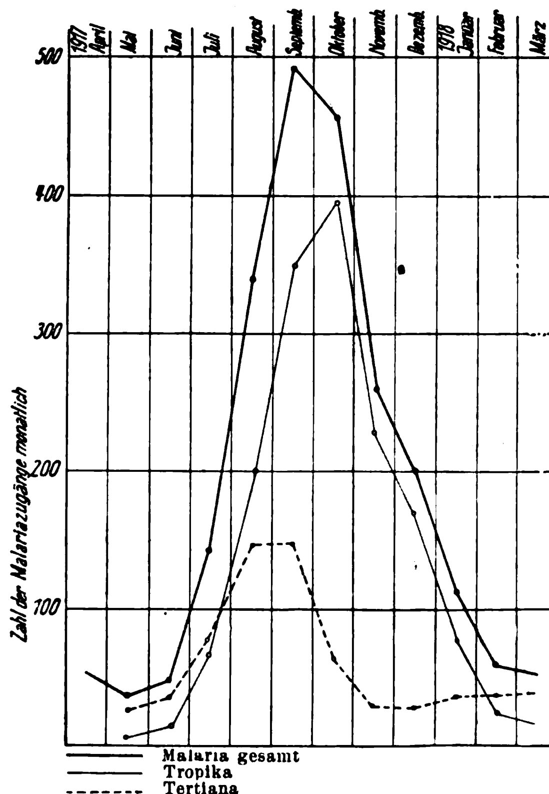
CARDAMATIS, der in Attika (Griechenland) Mitte März Rezidive der T. sah, beobachtete mit SAVAS den Anstieg der T.-Neuerkrankungen Anfang Mai, den der Perniziosa im Juli und August.

In der Türkei steigt nach den Beobachtungen L. R. MÜLLER's im Weltkriege die T.-Kurve im Juni/Juli an, die der Perniziosa im August, besonders aber im September und Oktober, nach Verf., VICTOR SCHILLING u. LEVY im Taurusgebirge und Nordsyrien die T., im Juli, August, Perniziosa im September, Oktober, vgl. Fig. 37.

In Algier erreicht, nach den Gebr. SERGENT, die Malariakurve ihren Gipfel erst im Oktober, nachdem bereits im Juli ein kleiner Anstieg erfolgt, in der Nähe von Ismailia (Ägypten) die Perniziosa vor der Sanierung sogar erst im November (während die T. zwischen März und Juli kulminierte), in Libyen (nach SFORZA) zwischen November bis Januar. Vgl. auch GROBER bezüglich Südtunesien. In Marokko herrscht nach PAISSEAU u. HUTINEL die T. von März bis Juni, dann allmählich Ansteigen der Perniziosa und Kulminieren von September bis Dezember.

Auch in Palästina ist nach MÜHLENS die Hauptfieberzeit erst September bis November, obgleich auch in den Wintermonatem dort sicher Neuerkrankungen vorkommen. Mit dem Fort-

Fig. 37.



Malariazugänge 1917—1918, Bauabteilung I, Bagdadbahn, Taurus (Belemedik).
Nach Stabsarzt Dr. LEWY (Kleinasien).
Aus: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 23. 1919. Nr. 20 u. 21.

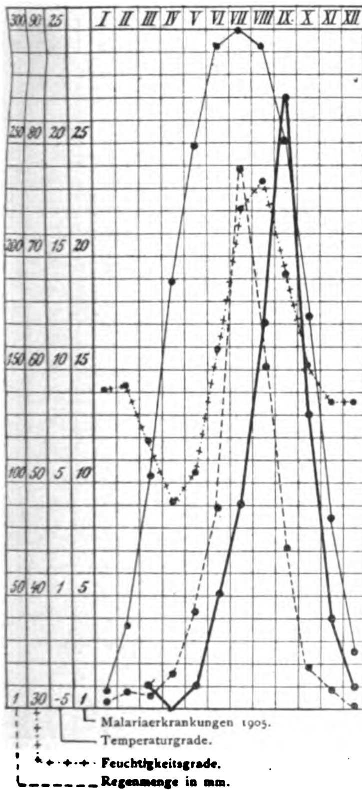
schreiten der M.-Jahreszeit wurde dort die Q. (wie in Italien) relativ häufiger, während T. und Perniziosa zurücktraten. WOODCOCK sah in Jaffa (Palästina) die T. kulminieren im Juli (82% Tertiana, 18% Perniziosa, vom 29. September bis 12. Oktober 86% Perniziosa. Dann schneller Abfall der Perniziosa-Kurve, schneller als die der Tertiana.

Es scheint also, daß, je weiter südlich wir nach den Ländern des Mittelmeerbeckens gehen, die Spitze der M.-Kurve etwas mehr nach dem Ende des Jahres hinrückt. Indes bevorzugt die Perniziosa in den

Ländern der nördlichen Halbkugel im allgemeinen immer die Monate August und September.

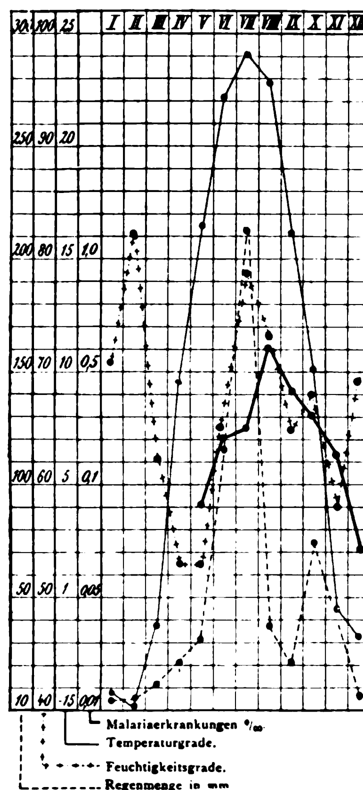
Da nach Jancsó die einzelnen Pa.-Arten nicht erheblich verschiedene Temperaturen zu ihrer Entwicklung in den An. gebrauchen, ist es sehr auffallend, daß in den einzelnen M.-Gegenden die Frühsommerepidemie charakterisiert ist durch das Auftreten der T.-, die Sommerherbstepidemie durch das der Perniziosa-, die Herbstepidemie durch das der Q.-Parasiten. Man müßte doch annehmen, daß alle gleichzeitig auftreten könnten. Möglicherweise ist diese Verschiedenheit auf eine besondere Eigentümlichkeit der betreffenden Pa.-Art zurückzuführen. Wir haben ja auch keine bestimmte Erklärung dafür, warum unter verwandten Pflanzen die einen im Frühling, die anderen im Herbste blühen.

Fig. 38.



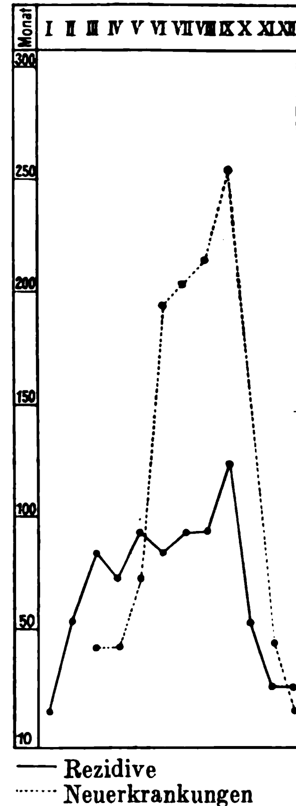
Epidemiologische Malariakurve von Nordchina. (Nach Mine).

Fig. 39.



Epidemiologische Malariakurve in der Südmanschurei. (Nach Mine.)

Fig. 40.



Malaria in Japan 1906—1908. (Nach Mine.)

Hier sei auch auf eine Erklärung Wenyon's (1921) verwiesen. Nach W. beginnt das M.-Jahr wegen der Chininresistenz der T.-Schizonten, und da im Winter überhaupt kein Ch. gegeben wird, mit mehr T.-Schizontenträgern als Perniziosa-Pa.-Trägern. Beim Einsetzen der Ch.-Therapie verschwinden die T.-Gameten, aber nicht die der Perniziosa. Daher würden diese letzteren zahlreicher als die ersteren, so daß schließlich die Perniziosainfektion bis zum Herbst zunimmt. (? V.)

Wie Fig. 38, 39 u. 40 zeigen, stehen auch in Ostasien, in Japan, Nordchina und der Südmandschurei die Neuerkrankungen in engem Zusammenhange mit den vorausgegangenen Rezidiven, der Temperatur, der Feuchtigkeit und der Regen-

menge. Auch dort haben wir ein Ansteigen der Kurve im Sommer mit dem Gipfel im September.

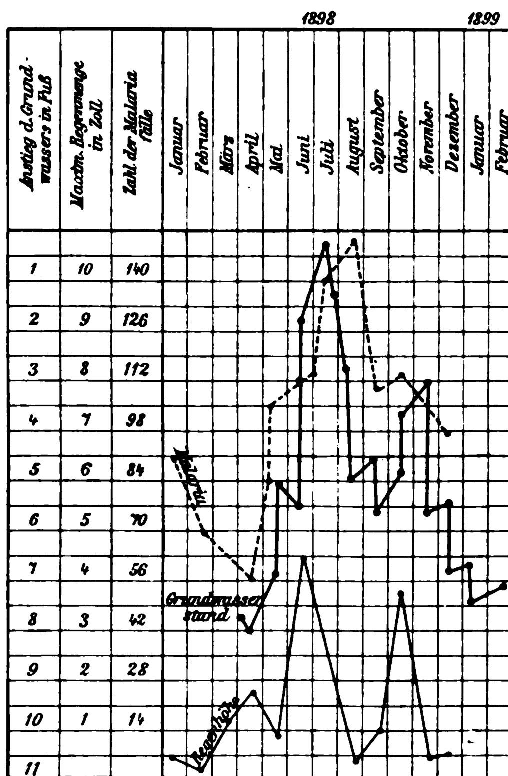
In Nordchina beginnt nach DENEUFBOURG die M.-Zeit im August, nachdem im Juni und Juli die An. ihr Maximum an Zahl erreicht hatten.

In Deutsch-Südwestafrika steigt nach WERNER die M.-Kurve im Februar und März allmählich an, um im April und Mai mit der Regenzeit die Spitze zu erreichen und dann bis zum September allmählich zu sinken, worauf die Rezidive den Übergang zu der neuen Fieberperiode vermitteln. Auch WESTPHAL stellte dort in Outjo eine am Ende der Regenzeit ausbrechende Saison-M. fest. In der Umgegend von Rio de Janeiro sah NEIVA den Höhepunkt der M. im Januar und Februar.

Epidemiologische Malariakurven in den Tropen.

In den Tropen liegen die epidemiologischen Verhältnisse insofern anders, als die Temperatur an sich meist das ganze Jahr hindurch zur

Fig. 41.



Beziehungen zwischen Malariamorbidität, Grundwasserstand und Regenhöhe in Lagos. (Nach STRACHAN.)

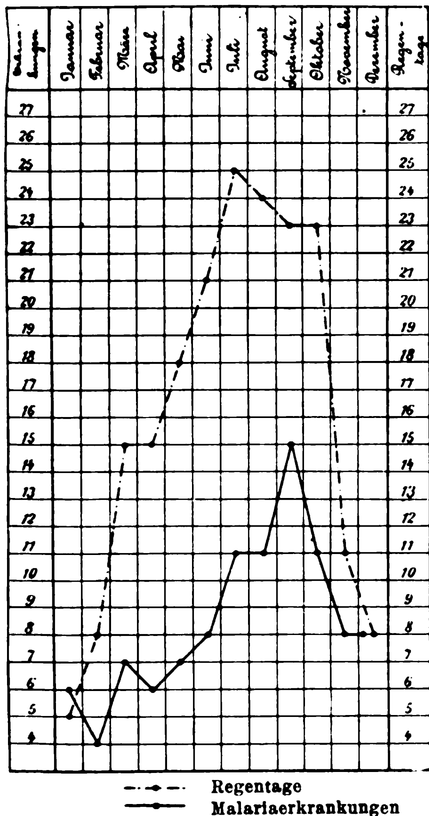
Reifung der Oozysten in den infizierten An. völlig ausreichend ist. Da sich wohl meist gametenhaltiges Blut in den tropischen Malariagegenden findet, würde man von vornherein, das stete Vorhandensein von geeigneten An. vorausgesetzt, das ganze Jahr hindurch Neuerkrankungen erwarten dürfen, und wir könnten nicht von erheblichen Steigungen und Senkungen einer Malariakurve sprechen. Indes gestalten sich die Verhältnisse in Wirklichkeit sehr verschieden, je nach dem Eintritt der Regen- oder Trockenzeiten und überhaupt den Wasserverhältnissen einer tropischen M.-Gegend, ferner je nach den übrigen biologischen Bedingungen der betr. An.

Sterben in der Trockenzeit die An. meist ab, werden wir auch ein Sinken der M.-Kurve in der betreffenden Gegend zu verzeichnen haben. Dasselbe ist der Fall, wenn die noch am Leben gebliebenen An. vielleicht wohl stechen, aber trotz Vorhandenseins von Tümpeln nicht Eier legen, bzw. sogar in eine Art Winterschlaf verfallen.

Finden sich trotz der Trockenzeit Wassertümpel bleibender Art, in denen die An. Eier legen können, und stechen die An. der betreffenden Gegend auch in der Trockenzeit, so wird die Infektion auch in der Trockenzeit weiter unterhalten. Z. B. unterhalten in der 300 Fuß hohen Jeypore Agency Estate die in den Flußläufen brütenden *An. listoni* und *jeyporiensis* die Infektion, wenigstens an Q., um bei Einsetzen der Regenzeit dem perniziosaübertragenden *An. culicifacies* Platz zu machen.

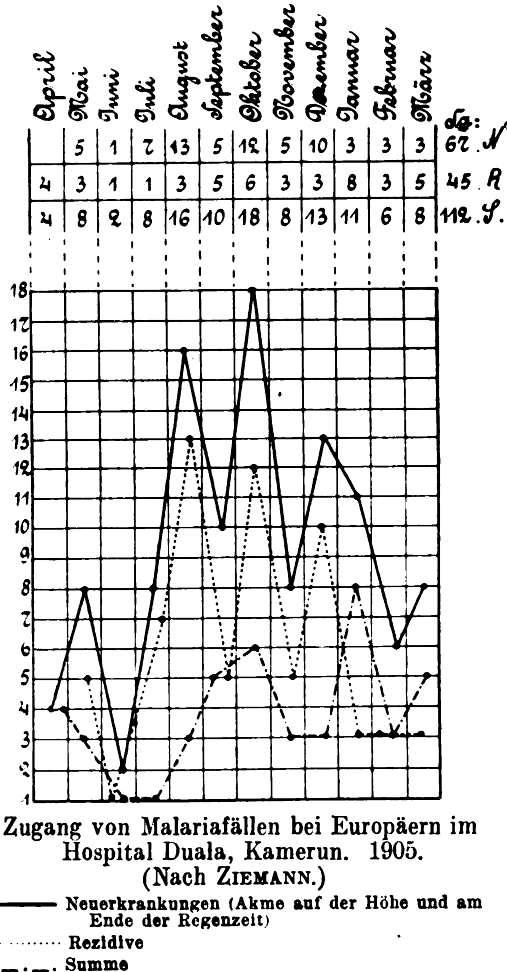
Vermerkt sei hierbei eine Beobachtung ADIE's in Indien, welcher Malariasporozoiten in *An. fuliginosus* während der sog. guten Jahreszeit fand. ADIE glaubt, daß letzterer die Neuerkrankungen während derjenigen Zeit dort hervorruft, in der die anderen An., welche dort für gewöhnlich Malaria bedingen, *An. christophersi* und *culicifacies*, vollkommen fehlen.

Fig. 42.



Beziehungen der Malariaerkrankungen bei Europäern zur Zahl der Regentage in den einzelnen Monaten. Durchschnitt von 1886 bis 1905. Duala, Kamerun. (Nach ZIEMANN.)

Fig. 43.



Zugang von Malariafällen bei Europäern im Hospital Duala, Kamerun. 1905. (Nach ZIEMANN.)

Auch andere Autoren fanden Verschiedenheiten in der jahreszeitlichen Verteilung der M.-Anophelinen-Spezies in einer Gegend. STOTT sah in Mandalay im Juli *An. culicifacies* und *An. rossi*, im Dezember *An. fuliginosus*, *sinensis* und *barbirostris*. Dort finden sich das ganze Jahr hindurch, vorausgesetzt, daß genügend Brutplätze vorhanden sind und sonstige günstige Entwicklungsbedingungen, An.

LALOR beobachtete in Wutho (Burma — M.-Zeit von April—Dezember) *An. listoni* von Ende Oktober bis Ende Mai, *An. culicifacies* von Ende Februar bis Juni, *barbirostris* und *fuliginosus* von Oktober bis Dezember, *rossi* im Mai.

Weitere Verschiedenheiten ergeben sich je nach der Beschaffenheit der Regenzeit selbst. Stürzen, wie z. B. in Kamerun, auf der Höhe der Regenzeit ununterbrochen gewaltige Regenmassen herunter, so kann sogar die Menge der An. abnehmen, da die Brutplätze ausgewaschen werden. Dementsprechend zeigt, nach GRALL und MARCHOUX die M.-Kurve in Indochina zwei Maxima, eins entsprechend dem Beginn, eins dem Aufhören der starken Regengüsse. Auch wenn sich zwei verschiedene Regenzeiten in einer Gegend finden, ergeben sich daraus Verschiedenheiten in dem epidemiologischen Verhalten.

Vgl. hier die Mitteilungen KONSULOFF's in Kap. V, 7 betr. Regengüsse und *An. superpictus*, ferner von SWELLENGREBEL u. SWELLENGREBEL DE GRAAFF (1920), Lit. Kap. XXV, welche in Semarang (Java) den Gipfel der Malariakurve während der Trockenzeit beobachteten, in Kepetakan (Nordküste Javas) bei Beginn derselben, in Sondata am Ende derselben.

Ferner hängt alles ab von der Beschaffenheit des Bodens, ob sich Gelegenheit zur Ansammlung von Wasser findet, welches sich mindestens 10—12 Tage, ohne zu verdunsten oder abzufließen, hält. Auch der **Grundwasserstand** spielt eine erhebliche Rolle, **auch in der gemäßigten Zone,** aber nur dann, wenn die Mückenbrutplätze durch Sinken des Grundwassers auch völlig trocken gelegt werden. Bleiben am Boden oder im Bett der Flüsse noch kleine Tümpel übrig, kann sogar die Mückenbrut begünstigt werden, wie auch E. MARTINI (1923) für Mazedonien nachgewiesen hat, und zwar dann, wenn der Rand der Wassertümpel noch mit Vegetation in Berührung bleibt. In der Nähe großer Städte, wie z. B. Berlin, sinkt der Grundwasserstand immer mehr.

In Lagos steigt die M.-Kurve mit dem Grundwasser im Monat April steil an, und erreicht ihre Höhe von Mitte Juni bis Mitte August, um im September steil abzufallen und im Oktober, wenn die kleine Regenzeit einsetzt, noch eine wahrnehmbare Erhöhung zu zeigen. Dann sinkt sie bis April allmählich ab. Ein hoher Grundwasserstand ermöglicht eben vermehrte Tümpelbildung. Vgl. Fig. 41, ferner die Untersuchungen PROCTOR's und STEWART's (Tropic. Dis. Bull. 1914. V. 4. S. 182) in Bengalen.

Sodann kommt es nicht nur auf die Menge der Niederschläge an, sondern auch auf die Zahl der Regentage. Dies letztere Faktum scheint durchaus nicht immer genügend beachtet zu werden. Vgl. Fig. 42.

Im allgemeinen kann man sagen, daß in den Tropen, je nach den lokalen Verschiedenheiten, die Kurve der M.-Neuerkrankungen durchschnittlich während oder gegen Ende der Regenzeit ihren Höhepunkt erreicht (wie auch in Kamerun) (Fig. 43).

Daß die absolute Zahl der stechenden An. nicht mit der Schwere der Epidemie im Zusammenhange zu stehen braucht, haben wir schon gesehen. Vgl. auch die Beobachtung LA PUENTES in Lima (Peru), der die An.-Kurve später als die der Malaria ansteigen sah. Das spricht natürlich durchaus nicht gegen unsere früheren Ausführungen. Im allgemeinen ist aber das Umgekehrte der Fall. In Algier steigt nach BILLET die M.-Kurve in den letzten Tagen des Juni an, nachdem Mitte Juni die ersten geflügelten An. aufgetreten sind.

In der Oase Tuggurt, im südlichen Algerien, tritt die M. schon im Mai auf, ungefähr gleichzeitig mit dem *An. costalis* bzw. *chaudoyei* THEOBALD, um erst im September zu verschwinden. Auch in Zanzibar tritt die M. gegen Ende der Regenzeit am häufigsten auf.

Um das epidemiologische Verhalten einer Tropengegend zu charakterisieren, ist daher eine sehr kritische Prüfung nötig. Vgl. Schluß von Prophylaxe.

Näheres über die jahreszeitliche Malariakurve einiger Tropengegenden.

Auf den Kapverdischen Inseln kulminiert die M. auch zwischen den Monaten September bis Dezember (vgl. die Verhältnisse in Nordafrika), an der englischen Goldküste sogar erst 2 Monate nach dem regenreichsten Monat, während am Panamakanal Anstieg und Abfall der Malariakurve fast parallel mit den Niederschlagsmengen ging. Anstieg im Juli, steiler Abfall im August, bis die Malariabekämpfung die Kurve etwas zu verwischen anfing.

In Formosa, also noch nördlich vom Äquator, steigt die T.-Kurve schon in den Monaten März/April an, um im Juli/August den Höhepunkt zu erreichen, während die Perniziosa Ende April beginnt und schon Juni/Juli auf den Gipfel gelangt.

Im Gegensatz zu Italien, wo Q. den Nachzügler in der Epidemie darstellte, fand Perry in Ostindien Q. häufiger in den Frühlingsmonaten. Nach Prout trat in Jamaika auch die Perniziosa früher auf als die T. Während sich nämlich T. am stärksten im Oktober fand, wurde Perniziosa von Juni bis August beobachtet. Die Ursache für diese kleinen Abweichungen ist noch nicht sicher festgestellt, liegt aber sicher in biologischen Bedingungen der An.

Im allgemeinen dauert auch in Ostindien nach den Beobachtungen von Christophers, Davys und Mac Gilchrist die Hauptfieberzeit nur von Oktober bis November, nach Fry in Chota Nagpur von August bis September, während die mücken- und malariafreie Zeit von Januar bis Juni anhält. Die M. fällt im Dezember meist schnell ab. Nach Fry treten in Bengalen die Neuinfektionen schon im Juli auf. Maud Davys fand, daß die M.-Kurve in Quetta genau der Zahl der *An. culicifacies* und *stephensi* entsprach, indem etwa 4 Wochen, nachdem das Auftreten dieser An. das Maximum erreicht, auch die Malariakurve ihren Gipfel erlangte. Dieselbe Übereinstimmung fand man in Bengalen zwischen der Häufigkeit von *An. fuliginosus* und der Höhe der Malariakurve. Vgl. auch Kap. XXV, C. 5.

Wir sehen also, trotz aller scheinbar verwirrenden Fülle von Angaben, daß die früher erwähnten Gesetze ihre Gültigkeit behalten und daß, wo scheinbar Widersprüche bestehen, sich das in erster Linie wohl auf noch nicht genügend geklärte biologische Eigentümlichkeiten der betreffenden An. zurückführen lassen wird.

Mathematische Betrachtung der Malariaepidemiologie.

Zum Schlusse des Kapitels VII sei noch erwähnt, daß zuerst R. Ross in geistvoller Weise, dann Mc Kendrick (Paludism 1912 Nr. 4), später auch Sella im Anschluß an R. Ross und Martini (1923) versuchten, die Wertigkeit der einzelnen Faktoren beim Zustandekommen abzugrenzen.

Nach Ross hängt die Zahl der Infektionen in infizierten Gegenden in einer bestimmten Zeitperiode ab 1. von der Zahl der Gametenträger, 2. von der Zahl der An., welche Blut saugend sich infizierten, 3. von der Zahl der infizierten An., die lange genug lebten, um die Infektion zu übertragen (also wenigstens eine Woche), sowie derer, die auch wirklich die Möglichkeit haben, Menschen wieder zu stechen. Wenn man in einer bestimmten Gegend die Zahl der Brutplätze kennt und an einem bestimmten Brutplatz die ausschlüpfenden An. feststellt (durch Fangen in übergestülpten Moskitonetzen), könnte man theoretisch vielleicht zu einer rohen Schätzung der ausschlüpfenden An. kommen. Nach Ross hängt die Vermehrung oder Verminderung der M. in Wirklichkeit ab von der Zahl der malariaübertragenden Mücken. Man bedürfe dazu nicht einer völligen Vernichtung der Mücken, sondern nur einer Verminderung, um in Wirklichkeit ein Verschwinden der Malaria zu erreichen.

R. Ross stellte auch eine Formel auf, in der er das Verhältnis der An. pro Person, das Verhältnis der wirklich zum Stechen kommenden und der infektiös werdenden

Insekten, der Gametenträger, den Malaria-Index und die Bevölkerungsmenge miteinander in Beziehung bringt.

Nach E. MARTINI (1923) gibt die Zahl der Neuerkrankungen keinen sicheren Anhalt für den Grad der Endemie. Denn wenn sie auch von dieser abhängt, ist sie doch ihr nicht proportional, folgt vielmehr dem Gesetz $p = \alpha\mu\,(1 - \mu)$, wo p die Prozentzahl der Neuinfektionen in der Bevölkerung, μ der Prozentsatz der Infizierten und α ein Proportionalitätsfaktor ist. Die Kurve wird eine Parabel und zeigt, daß, sobald mehr als 50% Infizierte vorhanden sind, trotz Zunahme der Keimträger die Zahl der Neuinfektionen nachläßt; man kann daher z. B. Abnahme der Neuinfektionen nicht immer als Erfolg von Abwehrmaßnahmen buchen. Die Kurve rechnet mit einer gleichbleibenden mittleren Infektiosität der Keimträger; das ist aber unter Umständen ein erheblicher Fehler. So ist ja der T.-Keimträger im Juni durchschnittlich viel infektiöser als im Februar und März. Aber auch frische Malariker sind es durchschnittlich weit mehr als die ganz alten. Zuwanderung kann z. B. einen so starken Zuwachs gametenreicher Keimträger mit sich bringen, daß sogar unter der einheimischen Bevölkerung die Malaria verstärkt wird." E. MARTINI sagt weiter: „Wenn in einer Gegend zwar die Bedingungen für die M. vorhanden sind, Keimträger aber nicht, wäre die Endemie gleich null. Kommen nun Keimträger in eine solche Gegend, muß die Mückenzahl, die geeignet ist, die M. zu erhalten, eine gewisse Größe erreichen. Diese Mindestmückenzahl ist natürlich je nach dem Klima und der Anophelesart verschieden, ganz abgesehen von vielen anderen Umständen."

Er gibt folgende Grundgleichung:

$$u = 1 - \frac{q}{\alpha},$$

in der u die Zahl der Infizierten, q den Prozentsatz der durchschnittlichen Heilungen in der Zeiteinheit, bezogen auf die Zahl der Infizierten und α die Infektiosität der M. in der betreffenden Gegend bedeutet. (Angeblich gültig auch für andere Infektionskrankheiten mit Immunitas non sterilisans.) Eine allgemeinere Verbreitung hat diese zweifellos geistvolle und anregende Betrachtungsweise bisher noch nicht gefunden.

Literatur über Epidemiologie.

(Vgl. auch Malariaparasiten, Verbreitung der Malaria und vor allem Mücken und Prophylaxe.)

1913 ADIE, Note of an Inquiry into Malaria and Mosquitoes in the Kashmir Valley. Paludism. S. 91.

1917 ANDREOTTI, M., La precarietà del cosidetto Anofelismo senza malaria etc. Policl. Sez. Prat. V. 24. N. 51.

1907 AYRAUD, Notes succinctes sur le paludisme à Mong Tseu (Yun Nan). Ann. d'hyg. et de méd. col.

1905 BABES, V., Bemerkungen über d. Malaria i. Rumänien u. ihre Bekämpfung. România medicale 1.

1915 BAHRENBURG, G. P. H., Malarial Fever. Recent Appearance at Galveston, Tex. (From a Report). — U. S. Public Health Report. S. 3657—3658.

1904 BALFOUR, A., Notes on the tropical diseases common in the Anglo-Egyptian Sudan etc. Journ. Trop. Med. 15. April.

1922 BASS, C. C., Studies on Inoculation of Experimental Animals with M. Americ. Jl. Trop. M. N. 2.

1911 BENTLEY, C. A., Report of an Investigation into the causes of Malaria in Bombay ant the measures necessary for its control.

1913 Derselbe, A new conception regarding Malaria. Proceedings. 3. Meeting etc. Nov., Simla.

1899 BIGNAMI e BASTIANELLI, La Malaria e le Zanzare. Communicazione fatte al X. Congresso della „Società Italiana di Medicina interna", Seduta del 26. Ottobre 1899. 24 S. Roma.

1901 BILLET, A., Sur l'apparation simultanée des moustiques du genre Anophèles et des premiers cas de paludisme dans la région de Constantine. Comptes rendus etc. Paris, 2. Sept.

1903 Derselbe, Sur une espèce nouvelle d'Anophèles (A. Chaudoyei THEOBALD) et sa relation avec le paludisme à Touggourt. Compt. rend. T. 55. N. 16.

1914 BOUFFARD, G., De quelques considérations d'ordre épidémiologique sur le paludisme. Bull. de la Soc. de Path. Exot. Tome 7. N. 1.

1919 BOUSFIELD, L., Malaria, with reference to 1. danger of imported Anopheline insects, 2. an unsual breeding ground. Trans. Soc. Trop. Med. a. Hyg. B. 12. N. 3.

1920 Brulé, Et. May & Jacques Lermoyez, Paludisme autochtone à „plasmodium falciparum" etc. Bull. et Mém. de la Soc. des hôp. de Paris. N. 36.
1900 van der Burg, C. L., Statistik der Malaria in der Niederl.-Ind. Armee v. 1878—98. (Holländisch.) Weekblad van het Nederl. Tijdschr. voor Genesk. N. 25.
1923 Buxton, P. A., On predicting the seasonal prevalence of an insect. Transact. of the Royal Soc. of Trop. Med. and Hyg. V. XVI. N. 8.
1907 Cardamatis, J. P., Le paludisme dans le département d'Attique. Soc. stud. malaria. T. 8.
1910 Derselbe, Della frequenza in Grecia delle specie di ematozoi della malaria etc. 1900—1909. La Propaganda Antimalarica. Jahrg. 4. N. 2.
1911 Derselbe, Tableaux dressés sur les données fournies par 9486 observations cliniques et 4287 au microscope faites l'année dernière 1910. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. Bd. 58. S. 232.
1917 Carnot, P., Les accès palustres de Macédoine: leur évolution chez les repatriés: leur signification. Paris. Méd. V. 7. N. 30.
1919 Carter, H. R., Malaria in England in 1917 u. 1918. An Analysis of Reports and Papers on Malaria Contracted in England in 1917 and 1918, issued by the Local Government Board. Public Health Rep. 34. N. 46.
1904 Castellani, A. and Low, G. C., Parasites and parasitic diseases in Uganda. Archiv. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 8. N. 3.
1902 Chalmers, A. J., A theory the explain how man and the anopheles originally became infected with the malarial germ. Journ. of trop. med. S. 133.
1900 Christophers and Stephens, Further Reports to the malaria Committee. 15. August. Royal S.
1911 Christophers, S. R., Malaria in the Punjab. Government Printing Off. Calcutta.
1912 O'Connell, The scientific investigation of Malaria. Journ. of Trop. Med. and Hyg. N. 4.
1915 Craig, Ch. F., The Importance of Tropical Diseases to the American Practitioner, as Illustrated by their Occurrence in the United States. Amer. Jl. Trop. Dis. and Prevent. Med. Bd. 3. N. 1.
1903 Cresswell, J. E., Malarial fever in the Isthmus of Suez. 2. Febr. Vortrag vor dem internationalen medizinischen Kongreß in Kairo.
1902 Cropper, J., The geographical distribution of Anopheles and malarial fever in Upper Palestine. Journ. of Hyg. 2. Jan.
1901 Daniels, C. W., Summary of researches on the propagation of malaria in British Central Africa. Brit. med. Journ. Jan. 26.
1915 Darling, Studies in relation to malaria. Isthmian Canal Labor. of the Board of Health, Department of Sanitat. 2. Aufl.
1909 Deaderick, W. H., A Practical Study of Malaria. Philadelphia and London. W. B. Saunders C.
1914 Deneufbourg, Paludisme observé dans le Corps d'Occupation de Chine (Chine du Nord). Ann. d'Hyg. et Méd. Colon. Vol. 17. N. 1.
1915 Dible, J. Henry, The Transmission of Malaria in Northern France. — Lancet. S. 701.
1920 Donovan, C., Malaria of monkeys at the foot of the Nilgiris during the months May and June 1919. Ind. Jl. of Med. Res. B. 7.
1907 Duprey, A. B., The malaria of the east coast of Trinidad. B. W. J. Journ. trop. med. Vol. 10.
1922 Eckstein, F., Die Verbreitung von Anopheles in Bayern und ihre mutmaßliche Bedeutung für die Einschleppung der Malaria. Ztschr. angew. Ent. Berlin. B. 8. N. 2.
1921 Eugling, M., Über Malariabekämpfung: Beobachtungen und Untersuchungen aus dem albanischen Malariagebiet. Beih. z. Arch. f. Sch.- u. Tropenhyg. Bd. 25.
1912 v. Ezdorf, R. H., Malarial Fevers. Prevalence and Geographie Distribution in Alabama. U. S. Public Health Rep. 27. Dec. Vol. 27. N. 32.
1914 Derselbe, Malarial Fevers. Prevalence and Geographie Distribution in Arkansas. Ebenda N. 1.
Facciola, L., Andamento e carattere delle febbri malariche nell corso dell' anno in rapporto alla nuova dottrina anofelica. Tommasi Anno 3. N. 10.
1905 Fajardo, Fr., Über Malaria und Moskitos in Rio de Janeiro. Arch. f. Sch. u. Trop. H. 2.
1921 Falleroni, D., La malaria di Trinitapoli (Foggia) e l'importanza degli animali domestici nella difesa contro la malaria. L'Igiene Moderna. V. 14. N. 7, 8, 9.
1907 Fatome, Rapport sur l'état sanitaire de l'archipel des îles du Cap vert. Arch. de méd. nav. Apr.
1912 Fermi, Cl. und Lumbao, S., Können Anophelesmücken auf den Menschen Malaria übertragen, ohne sich durch Besuch von Malariakranken verseucht zu haben? Zentr. f. Bakt. B. 65. H. 1/3.

1911 FLENSBURG, K., Studien über das Wechselfieber und die wahrscheinlichen Ursachen seines allmählichen Abnehmens und so gut wie vollständigen Aufhörens in Schweden während des letzten halben Jahrhunderts. Hygiea. Nov.
1912 Derselbe, Studien über die Malaria und über die wahrscheinlichsten Ursachen ihres allmählichen Abnehmens und nahezu vollständigen Erlöschens in Schweden während des letzten halben Jahrhunderts. Nord. med. Ark. Bd. 45. 1912.
1889 FOCKE, W. O., Die frühere und jetzige Verbreitung der Malaria in Niedersachsen. Sept.
1912 FRY, A. B., Note on Malaria in Chota-Nagpur. Paludism. N. 5. Sept.
1913 Derselbe, Malaria in Bengal. Proceedings 3. Meeting etc. Nov. 1912. Simla.
1922 Derselbe, The Role of Cattle in the Epidemiology of Malaria. Ind. Med. Gaz. B. 57. N. 1.
1912 GABBI, U., Malattie Infettive. Malaria. Commissione Govern. p. l. Studio d. Malattie Tropicale nella Libia. (Ministerio d. Intern. ed. Guerra.)
1909 GAIDE, Le paludisme en Annam et au Tonkin. Ann. d'hyg. et de méd. coloniales. T. 12.
1901 GALLI-VALERIO, B., NARBEL et ROCHAZ, Études relatives à la malaria etc. Bull. de la société vaudoise des sciences nat. Lausanne. T. 37.
1902. Derselbe, La malaria in Valtellina. Atti della Società etc. della malaria. V. 3.
1913 MAC GILCHRIST, A. C., The probable Ratio of Relapses and Fresh Infections to the Total Attacks of Malarial Fever, and a Discussion of Quinine Dosage. India Jl. Med. Res. Vol. 1.
1911 GIBBON, T. H., A case of malaria contracted in England. Journ. Royal Army Med. C. Bd. 19.
1921 GILL, C., Malaria in England. With special reference to the role of temperature and humidity. Journ. of hyg. B. 19. N. 3.
1921 Derselbe, The role of meteorology in Malaria. Ind. Jl. Med. Res. B. 8. S. 633.
1923 Derselbe, The Prediction of Malaria Epidemics. With Special Reference to an Actual Forecast in 1921. Ind. Jl. Med. Res. Vol. 10. N. 4.
1906 GIOSEFFI, M., Zur Malariaepidemiologie im südlichen Istrien im Jahre 1905. Wien. kl. W. 46.
1918 Derselbe, Zum Aufflackern der Malaria. W. kl. W. N. 40.
1922 GODOY, A. & PINTO, C., Estudos sobre Malaria. Folia Medica. Rio de Janeiro. B. 3. N. 8.
1923 GORDON, J., Über das Auftreten der tropischen Malaria in Deutschland, ihre Epidemiologie und Beziehung zum Salvarsan, Klin. Woch.
1901 VAN GORKOM, W. J., Over Malaria en Muskieten. Malang.
1910 GRALL und MARCHOUX, Paludism. Paris, Baillière et fils.
1921 GRASSI, Nuovo Orizzonte nella Lotta Antimalarica. Estratto della Rivista di Biolog. B. 3. H. 4.
Derselbe, Osservazioni sulla biologia degli Anofeli. Annali d'Igiene 31. Jahrg. N. 6 u. 8.
1921 Derselbe, L'anofele può propagare la malaria anche direttamente? Atti d. R. accad. Naz. dei Lincei, 30.
1922 Derselbe, Animali domestici e malaria. Nuovo orizzonte nella lotta antimalarica. Ann. d'ig. Jg. 32. N. 6. S. 421.
1900 GRAWITZ, E., Epidemiologischer Beitrag zur Frage der Malariainfektion. Berl. klin. Woch. 24.
1902 GRAY, G. and LOW, G. C., Additional notes of malarial fever in St. Lucia etc. J. trop. Med. Febr. 1.
1903 GROBER, J. A., Die Malaria in Thüringen. Klin. Jahrb. Bd. 11. Jena, G. Fischer.
1915 Derselbe, Hygienische und ärztliche Beobachtungen im Belad. el Djerid. Münch. m. Woch. 15.
1904 GROS, H., La marche de l'endémo-épidémie palustre en Algérie. Arch. f. Sch. u. Trop. N. 12.
1913 GUNASEKARA, S. T., Report on the Anti-Malarial Campaign at Kurunegala. Colombo.
1917 VON HEINRICH, H., Mischinfektionen und Latenzerscheinungen der Malaria. Wien. kl. W. 42.
1905 HILL, E. and HAYDON, L. G., The epidemic of malarial fever in Natal 1903. Jo. of Hyg. Okt.
1906 HINTZE, K., Sanitäre Verhältnisse und Einrichtungen in den Straits Settlements und Federated Malay States (Hinterindien). Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 10. N. 17. S. 523.
1914 HODGSON, A preliminary note on malaria in Madras City. Indian J. Med. Res. Bd. 1. N. 4.
1903 HORNIKER, E., Malaria auf Schiffen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Heft 6.
1913 HOWE, W. B. W., The Propagation of Tertian Malaria in the Mountains of North Carolina, Henderson County in Particular. Southern Med. Jl. Nov. Vol. 6. N. 11.
1922 Jaarsverslag der Malariacommissie voor Noord-Holland over 1921. (ALDERSHOFF, H. CHARIMAN; KORTEWEG, P. C.). Verslagen en Meded. Betreffende de Volksgezondheit.
1902 JAMES, W. M., Malaria in India. Scientific memoirs, Government of India. Calcutta.
1913 Derselbe, Notes on the etiology of relapse in malarial infections. The Jl. of infectious diseases.

1904 Jancsó, N., Über eine in der Universitätsklinik zu Klausenburg entstandene Malaria-Hausendemie. Arch. f. klin. Med. Bd. 76. S. 474ff.
1908 Derselbe, L'état du paludisme en Hongrie pendant les dernières années. Atti della Societa per gli stud. d. Malaria. Vol. 9.
1920 Joyeux, Ch., Culicides récoltés par la Mission antipaludique de l'Armée d'Orient en 1918. Bull. Soc. Path. Exot. N. 2.
1907 Kelsch, Zur Verbreitung der Malaria. Münch. med. Wochenschr. N. 3. S. 244.
1903 Kiewiet de Jonge, G. W., Tjilatjap als malaria-haard. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Ind. 48, 3.
1921 King, W. V., Natural Malaria Infection in Anopheles Mosquitoes. The Americ. Jl. of Trop. Med. V. 1. N. 1.
1917 Kirschbaum, Zur Epidemiologie der Malaria. Münch. m. Woch. 43.
1918 Derselbe, Zur Epidemiologie der Malaria. Münch. m. Woch. 39.
1899 Koch, R., Ergebnisse d. wissenschaftl. Expedition nach Italien z. Erforschung d. Malaria. D. med. Woch. 5.
1899 Derselbe, 1.—5. Bericht und Schlußbericht über die Tätigkeit der Malariaexpedition. Ebenda N. 37. 1900, N. 5, 17, 25, 34, 46 u. 49 (Zusammenfassung).
1920 Kortewegg, P. C., Epidemiologische und klinische Erfahrungen über Malaria im Zaangebiet. Geneesk. bladen uit klin. en laborat. Jg. 22. N. 1.
1907 Körmöczi, E., Beiträge zu den Malariaverhältnissen in Budapest und zur Lehre der Frühjahrsmalaria. Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. Bd. 48. H. 4.
1916 Külz, L., Pathologische u. therapeutische Beobachtungen aus Niedermesopotamien. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. N. 22.
1918 Derselbe, Kriegsärztliche Beobachtungen aus Rumänien; insbesondere über Klinik und Ätiologie der Pellagra. Ebenda N. 22 u. 23.
1914 La-Puente, I., Paludismo en la costa del Perú. Etiologia-Formas Clinicas-Profilaxis. Memoria presentada al V Congresso Médico Latino-Americano. Lima. S. 69.
1913 Leger, M., Le paludisme en Corse. Ann. de l'inst. Pasteur. Bd. 27. N. 9.
1914 Derselbe, Le paludisme dans le Haut-Sénégal et Niger. Index endémique de la ville de Bamako. Bull. de la Soc. de Path. Exoth. Tone 7. N. 3.
1917 Lenz, F., Beobachtungen über Malaria in malariafreier Gegend. Münch. med. Woch. 12.
1901 Liston, Glen. W., The distribution of Anopheles in Ellichpur Cantonment. Ind. Med. Gaz. S. 124.
1919 Macdonald, A., Report on Indigenous Malaria and on Malaria Work Performed in Connection with the Troops in England during the Year 1918. War Office. Observations on Malaria by Medical Officers of the Army and Others. Dez. S. 178 (London: H. M. Stationary Office).
1920 Derselbe, On the Relation of Temperature to M. in England. Jl. Roy. Army Med. Corps. N. 2.
1914 Malisch, Die Malaria im Südosten Deutschlands. Deutsche med. Wochenschr. N. 15. 9. April.
1898 Manson, P., The mosquito and the malaria parasite. Brit. med. Journ. Vol. 2. S. 849—853.
1904 Marc, S., Malaria in Turkestan. Ztschr. f. Hygiene. Bd. 45. Heft 3.
1897 Marchoux, Le paludisme au Sénégal. Ann. de l'Inst. Pasteur. N. 8.
1899 Derselbe, Au sujet de la transmission du paludisme par les moustiques. Ann. d'hyg. et de médec. colon. S. 22.
1902 Martini, E., Über die Entstehung der Neuerkrankungen an Malaria während des Frühjahrs und Sommers unserer Breiten. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 41.
1921 Derselbe, Berechnungen und Beobachtungen zur Epidemiologie und Bekämpfung der Malaria auf Grund von Balkanerfahrungen. Hamburg, W. Gente.
1921 Derselbe, Über das Stechen unserer Stechmücken. Sonderabdr. a. d. Verhandlg. d. Dtsch. Ges. f. angew. Entomolog. E. V. auf der 3. Mitgliederversammlg. zu Eisenach v. 28. bis 30. 9.
1922 Derselbe, Kritische Bemerkungen zur Theorie der „misanthropen" oder „zoophilen" Anophelen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 26. N. 9. S. 257.
1923 Derselbe, Die Stechmücken und die Trockenheit des letzten Jahres (1921). Sonderabdr. a. d. Zeitschr. f. angew. Entomologie. Bd. IX. H. 1.
1923 Derselbe, Über den heutigen Stand epidemiologischer Malariafragen. Sonderabdr. a. d. Zentralbl. f. d. ges. Hygiene. Bd. III. H. 1.
1902 Martirano, F., Appunti sulla malaria del mezzogiorno d'Italia. Rif. med.

1911 MATHIS, C. et LEGER, M., Recherches de Parasitologie et de Pathologie humaines et animales au Tonkin. Pais.
1922 MAYNE, B., How long does a Mosquito retain Malaria Par.? Publ. Health. Rep. B. 37. N. 18.
1900 bis 1911/1912 Medizinalberichte über die deutschen Schutzgebiete.
1910 MINE, N., Die Malaria im fernen Ostasien. Die Verbreitung der Malaria in Japan. Korea, der Südmandschurei, Nordchina und Formosa etc. Malaria. Bd. 2. H. 1.
1908 MOLLOW, W., Beitrag zur Kenntnis der Malaria in Bulgarien. Malaria. Bd. 1. H. 1.
1910 Derselbe, Eine Malariaepidemie in Pobit-kamak (Bulgarien). Malaria. Bd. 2. H. 2.
1902 MONTORO DE FRANCESCO, G., Les anophèles sont-ils les agents uniques et indispensables du paludisme? Semaine med. N. 20.
1902 MÜHLENS, P., Beiträge zur Frage der gegenwärtigen Verbreitung der Malaria in Nordwestdeutschland. D. m. W. N. 33 u. 34. Vgl. Literatur bei Prophylaxe.
1904 Derselbe, Über Malariaverbreitung in Neu-Pommern und über Malariaverhütung an Bord etc. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 8. S. 512.
1909 Derselbe, Bericht über die Malariabekämpfung in Wilhelmshaven und Umgegend in der Zeit vom 1. April 1908 bis 31. März 1909. Klin. Jahrb. Bd. 22.
1913 Derselbe, Bericht über eine Malariaexpedition nach Jerusalem. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 69.
1921 Derselbe, Die Plasmodiden. Verlag Ambr. Barth, Leipzig.
1917 MUNK, Kriegserfahrungen bei Malaria. Münch. med. Wochenschr. N. 10.
1920 VON NEERGARD, Malariaerfahrungen im Hochgebirge und Beobachtung eigenartiger Pigmentausstoßung bei *Plasmodium vivax*. Münch. med. Woch. V. 67. N. 6.
1920 NOHER, W., Zur Frage der Mischinfektionen mit Tropika und Tertiana. Berl. kl. W. N. 4.
1905 NUTTALL, GEORGE, H. F., Note on the prevalence of anopheles. Journ. of Hyg. Okt.
1912 Nyassaland Protectorate. Annual Report on the Medical Department for the Year ended.
1920 PAISSEAU, C. & J. HUTINEL, Considérations sur la Parasitologie clinique du Paludisme. Paris Méd. V. 10. N. 5.
1919 Palestine. Report on Malaria in the Egyptian Expeditionary Force, 1918 (ANGUS, W.) (MS. Report).
1916 PARROT, D., Les variations annuelles du Paludisme en Algérie et le régime des pluies. Malariologia. S. 53.
1902 PATTERSON, H. ST., Aestivo-Autumnal Fever in Manhattan Island etc. Med. Rec. 6. Sept.
1910 PERRY, E. L., Malaria in the Punjab. Malaria in the Gujrat District of the Punjab during 1908/09. Paludism. N. 1.
1911 Derselbe, The relation of the endemic index to the splenic index in epidemic areas of the Punjabs. Paludism. N. 3.
1911 Derselbe, Malaria in the Jeypore hill tract and adjoining coast land. Paludism. N. 3.
1913 Derselbe, Malaria in the Jeypore Agency Estate. Proceedings, 3. Meeting 1912. Simla.
1906 PEZOPOULOS, N. und CARDAMATIS, J. P., Die Malaria in Athen. Zentr. f. Bakt. Abt. 1. Bd. 40.
1903 PITTALUGA, GUSTAVO und F. HUERTAS BARRERO, Résumé du rapport sur Etiologie et Prophylaxie du Paludisme. Investigacions y Estudis sobre El Paludismo En Espana. Madrid.
1904 PLEHN, A., Die Ergebnisse der neuesten Forschungen auf dem Gebiet der Malariaepidemiologie. Arch. f. Hygiene. 49. Bd. S. 1.
1919 Derselbe, Zur Epidemiologie der Malaria. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. B. 23. N. 17.
1900 POSKIN, A., Note sur l'étiologie, le diagnostic et le traitement de quelques formes cliniques de la Malaria. Bull. de la Soc. des études col. de Bruxelles. N. 8.
1914 PROCTOR u. STEWART, (vgl. Trop. Dis. Bull. Bd. 4. S. 182: „Disease Prevention").
1904 PUSTINGER, Über das Verschwinden der Malaria in Germersheim. Münch. m. Woch. N. 5.
1917 RAYMOND, V., Paludisme autochtone. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpit. Paris. V. 33. N. 31—32.
1900 REES, D., Experimental proof of the Mosquito Malaria Theorie. British Med. Journ. Oktober.
1913 Report of Executive Committee of the South African Anti-Malaria Association for the Period ended 30th June 1913. Proc. III Meet. Johannesburg.
1915 REID (J. McG. B. u. HUMPHRYS, H. E.), Malaria contracted in Flanders. Brit. m. Jl. Okt. 23.
1919 RETZLAFF, K., Fall von Malariainfektion in Berlin. Med. Kl. N. 38.
1902 RHO, Malaria (Località senza) con presenza di anofeli. Annali di Medicina navale. Vol. 1.
1918 RIEUX, Le paludisme autochtone. Arch. méd. et Pharm. mil. 69. N. 4.

1913 RIEUX, J. und HORNUS, P., Notes sur le Paludisme dans le Maroc Occidental. Arch. de Méd. et de Pharmac. Militaires. Juli. Vol. 62. N. 7.
1915 RODHAIN, J., Quelques aspects de la pathologie indigène dans l'Ouellé. Bull. Soc. Pathol. Exot. Bd. 18.
1898 ROGERS, L., The relation of variations in the level of the ground-water to the incidence and seasonal distribution of malarial fever in India. Lancet. March 12.
1908 ROSE, A., Malaria in Greece. New York and Boston. Med. Journ. 8. August.
1900 ROSS, R., ANNETT, H. E., AUSTEN, E. E., Report of the Malaria-Expedition.
1912 ROSSI, G., Sui Rapporti frà Malaria ed Agricoltura. Policlinico. Sez. pratica. 15. Dez. N. 31.
1917 ROUBAUD, E. Cas de Paludisme autochtone contracté dans l'Aisne. Bull. Soc. Path. Exot. N. 3.
1921 Derselbe, La différenciation des races zootropiques d'Anophèles et la régression spontanée du Paludisme. Bull. Soc. Path. Exot. 14. Jahrg. S. 577.
1902 RUGE, R., Fragen u. Probleme d. mod. Malariaforschung. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 32. N. 11.
1906 Derselbe, Die Malaria-Moskito-Theorie und die epidemiologische Malariakurve. D. m. W. N. 35.
1903 SAMBON, L. W. and LOW, G. C., Report on two experiments on the mosquito malaria theory instituted by the Colonial Office and the London School of Tropical medic.
1904 Sanitätsbericht der Kaiserlich Japanischen Marine für die Jahre 1900—1904. Arch. f. Sch. u. Tr.
1913 SANTAMARIA, J. MARTINEZ, Some notes on tropical diseases observed in the Republic of Columbia. Journ. Trop. Med. Hyg. 1. April.
1910 SAVAS, C., Le paludisme en Grèce etc. Atti d. Soc. per gli stud. della Malaria. Roma 1910.
1918 SCHAEDEL, A., Biologische Betrachtungen zur Frage der Malariarezidive und der Malariaverbreitung. Biol. Zentralbl. B. 38.
1904 SCHAUDINN, F., Die Malaria in dem Dorfe „St. Michele di Leme" in Istrien etc. In: Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. V. 21. H. 3.
1900 VAN DER SCHEER, A. en J. BERDENIS VAN BERLEKOM, Malaria und Mosquitos in Zeeland. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 6. Okt.
1919 SCHILLING, V., Über die schwere cilicische Malaria. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. N. 20 u. 21.
1918 SCHITTENHELM, A. & SCHLECHT, H., Erfahrungen über die Malaria und ihre Behandlung. D. m. W. N. 25.
1919 SCHMALZ, W., Über die Einschleppung von Geschlechtskrankheiten und Malaria durch unsere aus Rußland heimkehrenden Gefangenen. D. m. W. N. 11.
1902 SCHOO, H. J. M., Malaria in Nord-Holland. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 25. Jan.
1902 Derselbe, Malaria in Krommenie. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. N. 10. 8. März.
1902 SCHÜFFNER, W., Die Beziehungen der Malariaparasiten zu Mensch und Mücke an der Ostküste Sumatras. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 41. S. 89—122.
1916 SCHÜFFNER, W. en VAN DER HEYDEN, H. N., De Anophelinen i. Nederl. Indië. Ebenda H. 4.
1921 SCHÜFFNER, W. u. HYLKEMA, B., De Malaria-Epidemie te Naras (Priaman) in het Jaar 1918. Die Malaria-Epidemie in Naras im Jahre 1918. Meded. Burgerlijk. Geneesk. Dienst in Nederl. Indië. Pt. 1. S. 48.
1920 SELLA, Seconda Relazione della lotta antimalarica a Fiumicino (Roma).
1901 SEMELEDER, F., Malaria without Mosquitos. Indian Medical Record. 20. Febr.
1901 SERGENT, ET., Existence des Anopheles en grand nombre dans une région d'ou le paludisme a disparu. Annal. de l'Inst. Pasteur. T. 15. 25 octobre.
1903 SERGENT, EDM. et ET., Régions à Anopheles sans paludisme. C. R. Soc. Biol. T. 55. S. 1259.
1908—1910 Dieselben in Campagne antipaludique. Alger.
1910 Dieselben, Sur des Régions Paludéennes prétendues Indemnes d'Anophelines en Algérie. Recherches Expérimentales sur la Pathologie Algérienne 1902—1909 Alger.
1914 Dieselben, Etudes épidémiologiques et prophylactiques du paludisme. Dixième campagne en Algérie, 1912. (Referat in: La Propaganda Antimalarica. N. 4. S. 119.)
1921 Dieselben, Etudes épidémiologiques et prophylactiques du paludisme (17, 18 et 19. campagnes en Algérie, en 1918, 1919 et 1920). Ann. Inst. Past. 35. N. 11.
1921 Dieselben, Les facteurs sociaux de la décroissance du paludisme. Bull. Soc. Path. Exot. Vol. 14. N. 10. S. 658.

1912 SIVÉN, V. O., Om frossan i Helsingfors 1901—1911 och om malarians inkubationstid i vårt klimat. Finska Läkaresällskapets Handlinger 54.
1908 SKRODZKI, Malariainfektion hochgelegener Orte durch Mücken. Arch. f. Sch. u. Trop. S. 165.
1912 Southern Nigeria. Annual Report on the Medical Department for the Year 1911.
1913 Southern Medical Association. Preliminary Report of the Commission of the Southern Medical Association for the Study and Prevention of Malaria. South. Med. Jl. April.
1901 STEPHENS, J. W. W. and CHRISTOPHERS, S. R., The relation of malarial endemicity to species of anopheles. Royal Soc. Rep. to the Malaria Committee. Oct.
1917 STEUDEL, Verlauf endem. Malaria nach Entfernung d. Parasitenträger. Arch. f. Sch. u. Trop. N. 2.
1915 STOTT, H., Studies in Malaria. Indian Med. Gaz. Bd. 50. N. 7.
1904 TERBURGH, J. TH., Le paludisme aux Indes Néerlandaises. Atti della Soc. p. gli St. d. Mal.
1908 THIROUX, A. u. D'ANFREVILLE, L., Le Paludisme au Sénégal pendant les années 1905—1906. Paris, J. B. Baillière et fils.
1908 TRAUTMANN, A., Malaria und Anopheles in Leipzig. Arch. f. Hyg. Bd. 67. H. 2.
1913 Derselbe, D. Verbreitung d. einheimischen Malaria i. Deutschland. i Vergangenheit u. Gegenwart. Ebenda. H. 1/6.
1902 TSUZUKI, J., Malaria und ihre Vermittler in Japan. Arch. f. Schiffs- u. Trop. Bd. 6. H. 9.
1902 Derselbe, Über d. Ergebnisse m. Malariaforschung i. Hokkaido. Zentr. f. Bakt. Abt. I. Bd. 3.
1922 VALERI. R. (Venezuela), Sobre paludismo. Gaceta médica de Caracas. N. 18.
1922 VIALATTE, Essai de coordination de quelques données relatives à la biologie des parasites de paludisme. Arch. de l'inst. Pasteur Afr. du Nord. 2, 341.
1921 WALCH, E. & WALCH-SORGDRAGER, R., Eeen Malaria-Epidemie, veroorzaakt door *M. sinensis*. Meded. Burgerlijk. Geneesk. Dienst in Nederl. Indië. Pt. 1. S. 2.
1922 Dieselben, Een epidemie van Malaria perniciosa en tertiana, in hoofdzaak overgebracht door *M. sinensis*. Geneesk. Tijdschr. v. Ned. Indië. Bd. 62.
1919 WALTERHÖFER, G., Über Malariarezidiv bei Kriegsteilnehmern, epidemiologische und klinische Beobachtungen. Beiträge zur Klinik d. Inf.-Kr. B. 8. H. 1.
1904 WELLMAN, F. C., Brief conspectus of the tropical diseases common in the Highlands of West Central Africa. Journ. trop. Med. V. 7. N. 4. Februar.
1921 WENYON, C. M., The incidence and Etiology of Malaria in Macedonia. Jl. Roy. Army Med. Corps. Vol. 37. N. 3, 4, 5.
1870 WENZEL, C., Die Marschfieber in ihren ursächlichen Beziehungen während des Hafenbaues im Jadegebiet von 1858—1869. Prager Vjschr. f. Heilk. B. 4. S. 1.
1917 WERNER, H., Die Malaria im Osten und ihre Beeinflussung durch die Besonderheiten des Krieges nebst Bemerkungen über Anophelenbiologie und Malariatherapie. Münch. m. Woch. 42.
1920/21 WESENBERG-LUND, Contribution to the Biology of the Danish Culicidae. Kopenhagen.
1921 Derselbe, Sur les Causes du Changement intervenu dans le Mode de Nourriture de *l'Anopheles maculipennis*. C. R. Soc. Biol. Paris. B. 85. S. 383—386.
1900 ZIEMANN, HANS, Über d. Beziehungen d. Moskito z. d. Malariaparasiten i. Kamerun. D. m. W. 25.
1900 Derselbe. II. Bericht über Malaria u. Moskitos an d. afrikan. Westküste. Ebenda 47/48.
1902 Derselbe, Beitrag zur Pathologie der warmen Länder mit besonderer Berücksichtigung der Kapverdischen Inseln. Arch. f. Sch. u. Trop. N. 8.
1902 Derselbe, Über Malaria sonst und jetzt in den Marschen. Deutsche med. Ztg. N. 77, 87.
1914 Derselbe, Über neuere Probleme der Tropen-Medizin. Ztschr. f. Balneologie, Klimatologie und Kurort-Hygiene. VI. Jahrg. N. 23.
1920 Derselbe, Neuere Probleme der Malaria-Forschung. Berl. kl. Woch. 28/29.
1921 Derselbe, Einfluß d. Tropenmedizin auf die med. Wissenschaft. Arch. f. Sch. u. Trop. 1.

VIII. Untersuchungsmethoden.

Allgemeines.

Vorbedingung für wissenschaftliches Arbeiten über Blutprotozoen im allgemeinen und Malaria.-Pa. im besonderen sind Kenntnis der normalen Blut-

histologie und der gewöhnlichen Untersuchungsmethoden, ferner ein gutes Mikroskop mit Ölimmersion.

Notwendig ist ein Blutkörperchen-Zählapparat nach THOMAS-ZEISS, am besten mit Zählkammer nach NEUBAUER bzw. BÜRKER, ein verbesserter Hämoglobinmesser nach SAHLI oder nach AUTENRIETH-KÖNIGSBERGER. Sehr zweckmäßig ist vor allem ein beweglicher Objekttisch. Deckgläschen und Objektträger werden am besten in Alkohol aufbewahrt, erst kurz vor dem Gebrauch herausgenommen und dann leicht durch die Flamme gezogen. Ein gutes Medium zur Aufbewahrung ist auch neutrales Paraffinum liquidum. Nur muß man dann die Gläser vor dem Gebrauch durch Xylol von dem Paraffin befreien und darauf mit Alkohol abreiben. (Auch gutes Mittel zum Aufbewahren chirurgischer Instrumente in den Tropen.) Um blindgewordene Deckgläschen und Objektträger in den Tropen wieder klar zu bekommen, habe ich mehrfach wiederholtes Abreiben mit dem Safte von Limonen oder Zitronen nützlich gefunden. Ich verweise im übrigen bez. Einzelheiten auf die Monographie V. SCHILLING's, Bd. 1 in diesem Handbuch, ferner auf die hämatologischen Spezialwerke.

A. Herstellung des lebenden Blutpräparates.

Leider ist dieselbe immer noch zu sehr in den Hintergrund getreten gegenüber der einseitigen Bevorzugung der gefärbten Präparate. Nur im lebenden Präparat gelingt es, die richtige Technik vorausgesetzt, eine Anzahl von hochinteressanten Lebenserscheinungen der Pa. zu verfolgen.

Die Entnahmestelle des Blutes zur Blutuntersuchung ist bei den verschiedenen Tieren und beim Menschen verschieden, richtet sich auch nach der Menge des zu entnehmenden Blutes.

Bei Hunden, Schafen, Ziegen, Kälbern gewinnt man das Blut durch Einstich mit einer angeglühten Lanzette in eine abrasierte, desinfizierte Stelle des Ohres, bei Ratten und Affen durch Abschneiden der alleräußersten gereinigten Schwanzspitze, bei Rindern und Pferden, die die Ohren lebhaft hin und her bewegen, durch Einstich in die lokal rasierte Schulter, bei Vögeln durch Einstich in eine Flügelvene an der Unterseite eines Flügels. Größere Blutmengen zu Versuchszwecken entnimmt man bei Schafen, Ziegen, Rindern, Pferden und Hunden durch Punktion der Vena jugularis externa, nachdem man die betreffende Hautstelle sorgfältig vorher rasiert, abgeseift, mit Alkohol bzw. Äther gereinigt und mit Jodbenzin bepinselt hat, und zwar entweder durch Aspiration mit einer größeren, sterilen Rekordspitze, bei der man zwischen Spritze und Kanüle ein Bajonettzwischenstück einschaltet oder unter Benutzung einer ja nicht zu dünnen STRAUSS'schen Nadel. Bei Entnahme mit der Rekordspritze muß man das Blut schnell ausspritzen, da sonst leicht Verstopfung eintritt. Auch sorge man für schnelle Defibrinierung. Leichter Druck über der Klavikula bringt die Vene zum Anschwellen. Die Spitze der Nadel sei lieber etwas kurz.

Beim Menschen entnehmen Viele das Blut durch Einstich in eine Fingerspitze noch dazu an der volaren Seite. Bedeutend besser ist Einstich in das viel weniger empfindliche Ohrläppchen, besonders, wenn es sich um Massenuntersuchungen bei scheuen Eingeborenen handelt.

Dieselben sehen dann gar nicht die Lanzette. Schmutzige Hautstellen sind vorher mit Wasser und Seife zu reinigen und auf jeden Fall mit Äther abzureiben. Druck auf die Umgebung der Einstichstelle ist zu vermeiden. Zum Stechen verwende man eine kleine, möglichst scharfe Impflanzette, deren Spitze man vorher mit Alkohol abwischt und ganz kurz durch die Flamme zieht. Stärkeres und häufigeres Erwärmen stumpft die Spitze ab. Andere wählen die FRANKCE'sche oder eine Platin-Iridium-Nadel.

Für Leukozytenzählungen wurde neuerdings Fingerblut empfohlen, da in denselben die L. angeblich gleichmäßiger verteilt sind, was durchaus noch nicht bewiesen ist.

Größere Blutmengen bis 100 ccm nimmt man bei Menschen aus der Vena mediana in einer sorgfältig desinfizierten Ellenbeuge nach vorheriger Umschnürung des Armes durch eine breite Binde. Die Technik sonst wie bei Entnahme von Tierblut. Bei Überimpfung von Blut ist dasselbe

vorher zu defibrinieren, wenn man nicht über schnelle Technik verfügt (sonst wie im folgenden). Bei Vogelblut verhütet man die Gerinnung durch Zusatz von 5% Natr. citricum 0,85 NaCl-Lösung (im Verhältnis zum Blute wie 1 : 25), wodurch die Lebensfähigkeit der Pa. nicht beeinträchtigt wird.

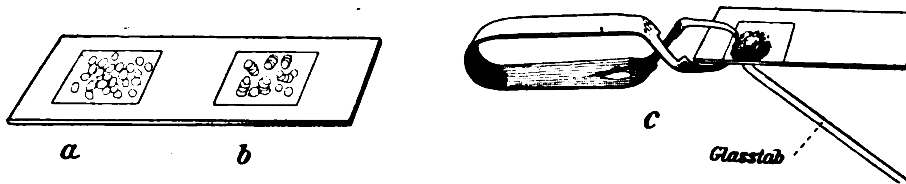
Will man lebendes Blut im Deckglaspräparat untersuchen, wischt man den ersten vorquellenden Blutstropfen mit einem sterilen Bäuschchen ab, ergreift schnell ein völlig reines, vorher durch die Flamme gezogenes abgekühltes Deckgläschen mit abgeglühter Pinzette fängt den zweiten, nicht zu großen Blutstropfen mit der Mitte des Deckgläschens auf, stellt es mit der Kante auf einen reinen Objektträger und läßt es, mit dem Blutstropfen nach unten, auf den Objektträger fallen. Die Bluttropfen dürfen nicht zu groß und nicht allzu klein sein, etwa klein-linsengroß. Es kommt hier auf die Übung an. Vorausgesetzt, daß das Deckgläschen sehr dünn ist, breiten sich dann die r. Bl. völlig gleichmäßig aus (Fig. 44a links).

Zweckmäßigerweise gibt man dem Deckgläschen in dem Augenblick, indem es gerade auf den Objektträger sich aufzulegen im Begriff ist, einen kleinen Stoß. Die Ausbreitung der r. Bl. erfolgt dann noch leichter.

Bei ungeschicktem Vorgehen kommt es zur Geldrollenbildung der r. Bl., wodurch etwaige Infektion derselben unsichtbar wird, vgl. Fig. 44b.

Die Methode einiger Forscher, wie z. B. GOLGI's, einen ziemlich dicken Blutstropfen mit dem Deckgläschen aufzufangen, und dann das Deckgläschen, mit der Blutschicht nach unten,

Fig. 44.



auf den Objektträger mit einem Stück guten Filtrierpapiers sanft aufzudrücken, ist für feinere Untersuchungen nicht empfehlenswert. Das Filtrierpapier saugt zwar das infolge des Drucks unter dem Deckgläschen hervorquellende Blut auf, und es liegen die r. Bl. nebeneinander, indes können dabei leicht künstliche Veränderungen der Pa. stattfinden. Im übrigen ist die Methode für gröbere diagnostische Zwecke ausreichend.

Nach anderer Vorschrift fixiert man ein Deckgläschen auf einem reinen Objektträger durch eine CORNET'sche Pinzette derart, daß die eine Seite des Deckgläschens mit der einen Längsseite des Objektträgers abschneidet. Hierauf bringt man einen soeben ausgetretenen Blutstropfen mit der Spitze eines sterilisierten, leicht angewärmten Glasstabes schnell an die sich berührenden freien Seiten des Deckgläschens und des Objektträgers, worauf sich der Blutstropfen gleichmäßig ausbreitet, vgl. Fig. 44c. Vorzeitige Austrocknung des Blutes, welche man am Auftreten von Stechapfelformen erkennt, wird durch Umranden mit Paraffin verhütet.

Die Untersuchung des lebenden Blutes nehme man in allen Fällen gleich vor.

Hierauf Untersuchung mit Ölimmersion.

Will man die Bildung von Geißeln (Mikrogameten) bei Malaria-Pa. beobachten, haucht man den Objektträger vorher an, ehe man das Deckgläschen auf denselben fallen läßt. Eine zweite Methode ist, daß man den mit einem gametenhaltiger Blutstropfen beschickten Objektträger einen Augenblick in heiße Wasserdämpfe und dann in eine feuchte Kammer bringt. Dann alle 5—10 Minuten Abstriche.

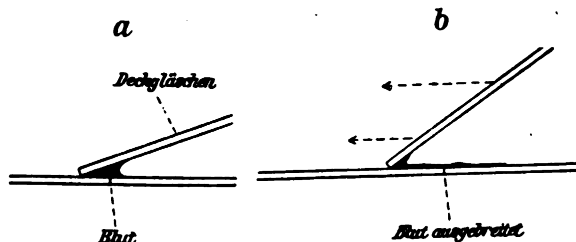
Man kann bei der Untersuchung des lebenden Blutes eine Menge Einzelheiten beobachten und diese bei etwaiger Untersuchung im Dunkelfelde noch ergänzen. Es ist wichtig, die bei Ein-

trocknung des Blutes allmählich eintretenden pathologischen Erscheinungen genau zu kennen, z. B. die Stechapfelbildung der r. Bl., Blutschatten (r. Bl. nach Austritt des Hb), die normalerweise absterbenden Leukozytenformen, die freien Kerne der Leukozyten usw., ferner die Blutplättchen, die unter Umständen auch eine scheinbare amöboide Beweglichkeit und eine Art Geißelbildung aufweisen können. Differentialdiagnostisch wichtig sind vor allen Dingen auch die lebhaft beweglichen Blutstäubchen (Hämokonien), die schon häufig genug fälschlich als Pa. gedeutet worden sind, auch die mehr oder weniger lichtbrechenden, stets unpigmentierten, einfachen oder doppelten Vakuolenbildungen in den r. Bl.. Auch die Granula der eosinophilen Granulationen können sich, besonders unter dem Einflusse hoher Außentemperatur, von ihrem Plasmaleibe loslösen und durch ihre Beweglichkeit dem Ungeübten Pa. vortäuschen. Durch häufiges Vergleichen des lebenden Blutes mit dem gefärbten Präparat kommt man von selbst dazu, die einzelnen Leukozytenarten schon im lebenden Blut voneinander zu unterscheiden. Für die wissenschaftliche Untersuchung aller pigmentierten und beweglichen Parasiten ist die Untersuchung des lebenden Blutes unerläßlich.

B. Herstellung des gefärbten Blutausstrichpräparats.

Man streicht mit der glatten (nicht schartigen) Kante eines Deckgläschens oder eines feingeschliffenen Objektträgers über einen von selbst aus dem Ohr nach Stich herausquellenden, etwa gut klein-linsengroßen Bluttropfen entlang, nachdem man den ersten abgewischt hat, so daß diese Kante mit einer dünnen, gleichmäßig verteilten Blutschicht benetzt wird. Hierauf streicht man das betreffende Deckgläschen oder den Objektträger, im Winkel von etwa 45° nach rechts geneigt, nicht zu schnell und nicht zu langsam derart über einen wohlgereinigten Objektträger von rechts nach links, daß das Blut, welches an der unteren Kante des Deckgläschens oder Objektträgers sich befindet, in feiner, dünner, gleichmäßiger Schicht dem letzteren auf den Objektträger folgt, vgl. Fig. 45a und b. Verfahren von Jancsó-Rosenberger. Es ist das Sache der Übung.

Fig. 45.



Die r. Bl. erleiden auf diese Weise nicht die geringste Zerrung. Hierauf schwenkt man die Präparate in der Luft schnell hin und her, um sie lufttrocken zu machen. Man trocknet die Präparate am besten mindestens 1 h an der Luft, für den Fall, daß diese feucht ist, ½ h im Brutschrank bei 37° C. Während der Trocknung muß man die Präparate gegen Beschmutzung bzw. Befressenwerden durch Fliegen oder andere Insekten und gegen Staub schützen. Die Methode, ein Deckgläschen mit einem Blutstropfen zu beschicken und ein anderes darauf zu legen und abzuziehen, wird wegen der Zerbrechlichkeit der Deckgläschen immer weniger geübt.

Hierauf folgt die

1. Fixierung der lufttrockenen Präparate.

Bei keiner Fixierungsmethode dürfen sich die Präparate gegenseitig decken. Man verwendet daher am besten flache Schälchen mit Deckel oder geschlossene Gefäße mit vertikalen Glasleisten, in denen die Präparate wagerecht oder senkrecht nebeneinander stehen.

Fixierungsmittel.

a) Alkohol absolutus. Präparate mit der Präparatenseite nach oben in ein luftdicht verschlossenes Schälchen mit absolutem Alkohol, 20 Minuten liegen lassen, Herausnehmen, Trocknen zwischen glattem Fließpapier. Älteste und früher verbreitetste Fixierung.

b) Alkohol-Äther āā, 10 Minuten, sonst Verfahren wie bei a. (Nach MAURER zu empfehlen, um die Tüpfelung der r. Bl. bei Perniziosa zu zeigen.) (Angewandt, wenn kein wasserfreier Alkohol vorhanden.)

c) **Methylalkohol.** 3—5 Minuten, gibt die besten Resultate. (Empfehlenswert auch Mischung von Methylalkohol und Azeton āā 5 Minuten.)

d) Durch Erhitzung, entweder durch Erwärmung des Endes einer Kupferplatte, auf der die Präparate liegen, oder noch besser im Wärmeschrank, auf 110° C während ½ h. Sehr gut verwendbar bei EHRLICH's Triazidfärbung, indem diese nach 5 Minuten nur die Granulationen der neutrophilen Leukozyten violettrot färbt, aber nicht die feinen, azurophilen, sonst ähnlichen Granulationen der Monozyten. Dies differentialdiagnostisch wichtig für hämatologische Untersuchungen; für parasitologische Zwecke wird die Methode nicht mehr verwandt.

e) Formalin 10%ig, für dünne Ausstriche, nur 2—3 Minuten. Hierauf Abspülen mit Wasser, Nachhärten in Alkohol. (für die zu erwähnende ROMANOWSKY'sche Färbung nicht empfehlenswert).

Anzuraten ist, die Ausstrich-, wie die unten zu erwähnenden Tropfenpräparate bald zu verarbeiten, da in zu alten Präparaten molekulare Umsetzungen, besonders in den Kernsubstanzen unter Umbildung der Metaphosphorsäure vor sich gehen können, die die Färbung erschweren.

2. Fixierung der feuchten Präparate.

Dieselbe ist für endoglobuläre Pa. nicht nötig, und mehr für Organpräparate, freilebende Parasiten und für das Studium der Kernverhältnisse brauchbar.

a) Mit Sublimatalkohol.

Man läßt die mit Blut bestrichenen Präparate, ehe das Blut aufgetrocknet ist, in eine auf etwa 60° C erwärmte Sublimat-Alkoholmischung (vgl. unten) fallen, wobei man Benutzung von Metallinstrumenten vermeidet, gießt die warme Lösung ab und setzt kältere Mischung zu. Einwirkung mindestens 10 Minuten. Dann kurz Waschen in Wasser.

Hierauf Eintauchen des Präparates (Präparatenseite nach oben) in 60%igem Jodalkohol, 10 Minuten, bis zur völligen Gelbfärbung) um das Hg durch Jod zu binden), kurz waschen in H_2O.

Dann in 0,2% Natriumthiosulfatlösung (10 Minuten) (zur Entfernung des Jods), Abspülen in fließendem Wasser (etwa 5 Minuten),

Färbung (nach ZIEMANN bzw. GIEMSA) siehe weiter unten und Abspülen, erneut färben, wieder abspülen und, wenn dann noch Differenzierung nötig, der Reihe nach durchführen durch

Azeton 95 ccm + Xylol 5 ccm, etwa 1 Minute,
Azeton 70 ccm + Xylol 30 ccm, }
Azeton 70 ccm + Xylol 30 ccm, } worauf das Präparat rötlich violetten Schimmer erhält,
Xylol, mehrfach wechseln und in säurefreien Kanadabalsam.

Die Präparate müssen nach der Behandlung mit Jod und Natriumthiosulfat bald gefärbt werden.

Den Sublimatalkohol kann man sich nach ARGUTINSKY herstellen, indem man 7 g reines Sublimat in 100 ccm heißer 1%iger Kochsalzlösung löst und nach dem Erkalten 100 ccm Alkohol absolutus zusetzt. Den Jodalkohol stellt man sich her, indem man zu je 100 ccm Alkohol abs. 1 ccm einer 1%igen alkoholischen Jodtinktur zusetzt. Statt Jodalkohol auch folgende Lösung verwendbar: 29 g Jodkali, 3 ccm LUGOL'sche Lösung, 100 ccm dest. Wasser.

b) Mit HERMANN'scher Flüssigkeit. (Platinchlorid-Osmium-Essigsäure.)

SCHAUDINN läßt einige Tropfen Blut direkt in ein Zentrifugiergläschen, das die auf 60—70° erwärmte H.-Flüssigkeit enthält, hineinfallen, zentrifugiert das Blut sofort wieder aus, wäscht mit

destilliertem Wasser und färbt entweder schon gleich mit verdünntem GRENACHER'schem Hämatoxylin (1 Stunde lang) oder bringt das Blut in der Zentrifuge durch die Alkoholstufen steigernder Konzentration bis auf Xylol und bettet dann in Zedernöl ein.

Bei dieser Methode ist besonders die Tüpfelung der von Tertiana-Pa. infizierten r. Bl. und der achromatische Teil des Kerns deutlich zu sehen.

c) Mit Osmium-Säure-Dämpfen.

Die noch feuchten, dünnen Ausstriche werden 3—5 Sekunden über dem Halse einer geöffneten Flasche mit Osmiumsäure gehalten. Für Malaria-Pa. besonders von ARGUTINSKY empfohlen, von Verf. mehr für Trypanosomen; indes war stets Nachhärtung mit Methylalkohol oder Alkohol abs. geboten.

THOMSON konnte bei einer ganz ähnlichen Methode gut die Reifung und Ausstoßung der Polkörperchen bei männlichen und weiblichen Formen beobachten. Beide Formen zeigten eine Grenzmembran, die bei den männlichen Gameten dünner, bei den weiblichen dicker ist.

d) Mit Formaldehyd-Dämpfen

werden die feuchten Ausstriche unter Vermeidung jeder Abkühlung bei 37% gehärtet, getrocknet und gefärbt. Man bekommt dann statt Ringformen meist „Tenue"-Formen zu sehen, ein Beweis der starken amöboiden Beweglichkeit der Pa.

3. Aufbewahrung und Auffrischung der Präparate.

Die fixierten Präparate, die nicht sofort gefärbt werden, wickelt man in Fließ- oder Seidenpapier ein, etikettiert sie, bzw. bezeichnet sie mit Diamanten oder durch Beschreiben der Blutschichtseite mit spitzer Nadel und legt sie in ein luftdicht verschlossenes Glasgefäß, dessen Boden mit Kalziumchlorid bedeckt ist. Eine Schicht Watte mit darüberliegendem Papier schließt das sehr hygroskopische Kalziumchlorid von den Präparaten ab. So aufbewahrte Präparate können auch in den Tropen noch nach $1\frac{1}{2}-2$ Jahren gefärbt werden. Nur muß man, worauf NOCHT zuerst aufmerksam machte, die Präparate vor der späteren Färbung noch einmal einige Minuten in absoluten oder Methylalkohol legen und dann zwischen Fließpapier trocknen.

LANGERON (Lit. Schwarzwasserfieber) empfiehlt zur Färbung älterer Präparate, die sich mit gewöhnlichen Methoden nicht mehr färben lassen, 10—15 Minuten Einlegen in Lösung von Benzoylsuperoxyd (Luzidol) in 10% Azeton (in wohlverschlossenem Gefäß), mehrfach Waschen in Mischung von 3 Teilen Azeton und 2 Teilen Toluen, dann in reinem Methylalkohol und Färbung. Luzidol 1 : Azeton 10, schon von SZÉCSI als Fixationsmittel für ROMANOWSKY-Färbung empfohlen.

Ungefärbte, wie gefärbte Präparate kann man nach GIEMSA auch in Paraffinum liquidum aufbewahren, letztere auch in säurefreiem Kanadabalsam (Neutralbalsam) (GRÜBLER in Leipzig).

Nur ist in ersterem Falle nötig, das Paraffin durch Xylol vor der Untersuchung bzw. Verarbeitung wieder zu entfernen. Feuchtpräparate bringt man, nach GIEMSA, aus der Azeton-Xylolreihe direkt in das Paraffinöl, Trockenpräparate, nachdem sie völlig ausgetrocknet sind. Die gefärbten Deckgläschenpräparate umrandet man nach Entfernung des überschüssigen Paraffins mit Deckglaskitt oder Wachs.

4. Färbung der Präparate.

Eine vitale Färbung der lebenden Präparate ist wegen der eintretenden künstlichen Veränderungen nur in Verbindung mit gleichzeitiger Fixierung und Färbung empfehlenswert. Ich habe mich aus diesem Grunde schon an anderer Stelle gegen die frühere Methode der Vitalfärbung GRASSI's und die damit erhaltenen Resultate der Kernfärbung gewandt. Außerdem färben sich

schnell damit nur die Gameten und absterbende Schizonten. Als solche Vitalfarbstoffe kommen in Frage Methylenblau, Neutralrot, Brillantkresylblau und Azur I u. II.

a) Einfache-, bzw. Doppelfärbung von Trockenpräparaten.

Mischung von Methylenblau medicinale purum (HÖCHST) 2,0, Borax 5,0, Aqua destill. 100. MANSON-Färbung.

Das Borax und Methylenblau zusammen fein im Mörser zerreiben und allmählich zu 100 ccm Wasser, das sich in einem Kölbchen im Warmwasserbade befindet, zusetzen, dabei vorsichtig umschütteln, bis alles Borax und Methylenblau gelöst ist. Nicht kochen lassen. Dann die Mischung einige Tage stehen lassen, währenddessen zeitweise umschütteln.

Die Lösung hat einen schwach rötlich-violetten Schimmer. Von der Mischung gibt man 10 Tropfen in ein Schälchen und fügt so lange Wasser hinzu, bis die Unterlage des Glases eben durchsichtig erscheint. Präparat wird etwa 10—20 Sekunden in die Mischung gelegt und muß dann einen leicht grünlichen Farbenton zeigen. Die gewöhnlichen r. Bl. sehen grünlich aus, die polychromatisch sich färbenden schmutziggrau und die Kerne der Leukozyten rötlichviolett, die Schizonten blau, die Makrogameten dunkler blau, die Mikrogametozyten graublau. Die basophile Körnelung ist deutlich. Diese Färbung reicht nur dem Geübten für praktische Zwecke aus und ist daher jedenfalls zu üben. Statt des Borax kann man auch 0,2 Natr. carb. zusetzen.

Überfärbte Präparate differenziert man vorsichtig in verdünntem Alkohol, bzw. in 2% Methylallösung oder 0,1% Eosinlösung.

STEPHENS und CHRISTOPHERS empfehlen zur Färbung

Hämatein pur. gesättigte Lösung in 70%igem Alkohol	10 ccm
Alaunlösung 50 auf 1000	50 ccm

Färbedauer 5—20 Minuten. Gegenfärbung mit schwacher 1%iger Eosinlösung. Auch kann man zuerst mit starker 5% Eosinlösung während 5—10 Minuten färben und dann mit Hämatin oder Methylenblau gegenfärben, Färbedauer in stark verdünntem Hämatoxylin nach DELAFIELD oder BÖHMER etwa 24h.

Toluidinblaufärbung (PLASENCIA). Färbung der fixierten Präparate in Mischung von
80 g gesättigter wässeriger Lösung von Toluidinblau in
60 g 1%iger wässeriger Eosinlösung, 50 Sekunden Färbedauer.

PLASENCIA rühmt diese Färbung vor allen anderen wegen ihrer Schnelligkeit und klaren Resultate.

Karbol-Thionin. Thionin 1,5 g, Alkohol 10 ccm und Acidum carbolicum (1 : 20) werden durch Zusatz von H_2O auf 100 ccm gebracht. Zur Färbung verdünnt man die Stammlösung mit 3—4 Teilen H_2O. Färbedauer 5—10 Minuten, färbt auch etwaige Bakterien mit. DANIELS empfiehlt es besonders zur Färbung von Parasiten in Geweben.

Zum Studium der feineren Plasmastruktur beizt man nach SCHAUDINN die Präparate bis 24h, je nach dem Präparat, und färbt bis zu 24h mit HEIDENHAIN's Eisenhämatoxylin.

Allen diesen Methoden ist für den Praktiker weit überlegen die

b) ROMANOWSKY-ZIEMANN-Färbung.

ROMANOWSKY brachte die in Alkoholäther oder durch Erhitzung fixierten Präparate in eine Mischung von einem Teile konzentrierter wässeriger Methylenblaulösung und zwei Teilen 1%iger wässeriger Eosinlösung. Er nahm an, daß eine dritte neutrale Farbe entstände, zu welcher das Chromatin der Hämosporidien die größte Affinität zeigt.

Bei jedem ROMANOWSKY-ZIEMANN-Präparat färben sich die r. Bl. rosa, die Plamsaleiber der Schizonten blau, der weiblichen Gameten dunkler blau, der männlichen blaßbläulich, das Chromatin karmin. Die Plasmaleiber der Lymphozyten sind dunkelblau, der großen

Lymphozyten blaßblau, der großen mononukleären Leukozyten blaß blaugrau, der neutrophilen Zellen blaßrosa, die Granulationen der eosinophilen Zellen eosinfarben. Die Kerne der Leukozyten sind rötlichviolett. Am dunkelsten sind die Kerne der Lymphozyten gefärbt. Die Blutplättchen erscheinen karmin, zuweilen umgeben von einem blassen blauen Hofe. Vgl. Taf. V, Fig. 33—55.

Leider waren die Resultate, die ROMANOWSKY an der Hand von 6 Fällen von T. 1891 veröffentlichte, so unzuverlässig, die Präparate so häufig mit Niederschlägen erfüllt, daß die Methode nur von ganz wenigen Forschern wie GAUTIER, HEPPENER, SACHAROFF (zit. nach THAYER, vgl. Monographien) und nur ganz vorübergehend versucht wurde. Auch GAUTIER, der sie noch am meisten versuchte, kam damit zu ganz unvollständigen Resultaten, indem es ihm nicht gelang, die Kernveränderungen während der ganzen Entwicklung darzustellen. Verf. nahm seit 1895 die völlig vergessene und auch nach SCHÜFFNER praktisch nicht verwertbar gewesene alte ROMANOWSKY'sche Methode wieder auf und fand nach unzähligen Versuchen 1898 die richtigen Farbstoffmarken in dem Methylenblau medicinale purum (Höchst) und dem Eosin BA oder AG (Höchst), die seitdem allgemein verwandt werden. (Über Malaria- und andere Blutparasiten, Jena 1898. G. Fischer.)

ZIEMANN's ältere Färbung: 1 Teil einer 1%igen Lösung von Methylenblau med. pur. (Höchst) filtriert, und 5 Teile 0,1%ige Lösung Eosin (Höchst) Extra BA oder AG werden gemischt und die Mischung auf die mit der Präparatenseite nach unten ruhenden Präparate gegossen. Die Bildung eines schillernden Häutchens auf der Farbmischung, welches sich beiläufig bei allen ROMANOWSKY-Lösungen findet, war ein Beweis, daß die Lösung wirksam war. Die Färbung war gelungen, wenn die Leukozytenkerne Karminfärbung zeigten. Färbung durchschnittlich 30 Minuten.

Vor allem fanden auch schon systematische Versuche mit Körpern statt, die chemisch dem Eosin nahestanden, z. B. mit dem Erythrosin usw. Auch der Niederschlag, der bei Mischung von Methylenblau mit Eosin entstand, und in welchem bei Zerreiben der spezifisch Chromatin färbende rote Farbstoff sich nachweisen ließ, wurde bereits gewaschen und mit der wässerigen Aufschwemmung eine prachtvolle Chromatinfärbung erzielt. (Vgl. unten die spätere Methode REUTER's, WRIGHT's und LEISHMAN's.)

Infolge der damaligen ausführlichen Angaben und der angewandten Technik, die in ihren Grundprinzipien z. T. noch jetzt allgemeine Anwendung findet, war die Methode überhaupt erst unabhängig und zu einer selbständigen gemacht worden.

Es entspricht daher einfachster historischer Gerechtigkeit, nicht von „ROMANOWSKY", sondern mindestens von „ROMANOWSKY-ZIEMANN"-Färbung" zu sprechen.

Oktober 1898 empfahl Verfasser die noch viel wirksameren Mischungen alkalisch gemachter Methylenblaulösungen mit Eosin.

α) ZIEMANN's Methode.

Methylenblau med. pur. (Höchst)	1,0	
Borax (pur.)	2,5	
Aqua destillata	100	= **Lösung A.** Durch 5 bis

7 Tage langes Stehen und mehrfaches leichtes Anwärmen und Schütteln gereift.

Eosin (Höchst) BA oder AG, 1 : 1000 = **Lösung B.** (Stammlösung 1 : 100 vorrätig halten.)

1 Teil filtrierter Lösung A, gut gemischt mit 4 Teilen Lösung B und aufgegossen auf das Präparat, ergibt meist bereits in **5 Minten kräftige Chromatinfärbung** (Centralbl. f. Bakt. 1898 Bd. 24 Nr. 25).[1])

Färbung ist gelungen, wenn die Leukozytenkerne kräftige Karminfärbung zeigen. Kräftiges Abspülen in Wasser und, nach Bedarf, Differenzieren mit verdünntem Alkohol. Wieder Abspülen mit Wasser und Trocknen zwischen Fließpapier.

Im Bedarfsfalle bei zu kräftiger Färbung Differenzieren wiederholen. Bei zu starker Blaufärbung kann man auch mit verdünnter Eosinlösung (Lösung B oben) differenzieren oder in Orange G. Tannin-Lösung. Später fand ich, daß man bei Ermangelung von Borax in Lösung A, die 2,5 g Borax durch 5 ccm einer chemisch reinen 5%igen Natr. carbonic. Lösung ersetzen kann.

Für alle Romanowsky-Färbungen ist ein Farbwännchen mit zwei parallelen Glaskeilen am Boden zu empfehlen, damit das Präparat nicht auf den Boden zu liegen kommt, praktischer solche mit vertikalen Glasleisten, so daß ein Präparat neben dem anderen stehen kann. Bei meiner Methode muß das Präparat jedenfalls ganz von der Farblösung bedeckt sein. Vor der Herausnahme der Präparate Abstreifen des auf der Oberfläche befindlichen metallischschimmernden Häutchens mit etwas Fließpapier. Gläser und Lösungen sind von jeder Spur Säure peinlichst zu frei halten.

Meine Mischung kann tagelang, ja monatelang hintereinander benutzt werden, was bei Massenuntersuchungen recht wichtig ist. Etwas Bequemeres gibt es also nicht.

Verfasser kann die obigen Methode wegen ihrer Billigkeit, der intensiven Chromatinfärbung und der großen Schnelligkeit noch jetzt dringend empfehlen, da sie von dem Bezuge der nicht billigen, in den Tropen oft nicht allzu lange haltbaren Giemsa-Lösung unabhängig macht. Dieser völlig selbständige Ausbau der Romanowsky-Ziemann-Methode ist auch von Argutinsky (l. c. Kap. IV), Grawitz, Szécsi und anderen anerkannt worden. Im übrigen ist jede Romanowsky-Methode ein Instrument, auf dem zu spielen etwas Übung erfordert.

Modifikationen der ROMANOWSKY-ZIEMANN-Methode.

In Nr. 24, Bd. 24 des Zentralbl. f. Bakt. u. P., hatte Nocht, in Fortführung der Unna'schen Untersuchungen über das Methylenblau, dargetan, daß die spezifische Chromatinfärbung durch das Auftreten eines Farbstoffes bedingt war, den er „Rot aus Methylenblau" nannte, und den man sich künstlich durch Versetzen erwärmter Methylenblaulösungen mit kleinen Mengen von Alkali herstellen kann. Nocht isolierte diesen Farbstoff aus der alkalischen Methylenblaulösung durch Ausschütteln mit Chloroform.

α) Färbung nach Nocht: Man nimmt 1 ccm neutralisierter, polychromer Methylenblaulösung und 1 ccm H_2O und fügt konzentrierte wässerige Methylenblaulösung hinzu, bis die Lösung dunkelblau aussieht. Sodann verdünnt man 3—4 Tropfen einer 1%igen Eosinlösung mit 1—2 ccm H_2O und setzt tropfenweise das erwähnte Methylenblaugemisch zu, bis die Eosinlösung dunkelblau geworden. Darauf Färbung mehrere h bis 24 h.

[1]) An derselben Stelle wies Ziemann, ohne Kenntnis der Unna'schen Untersuchungen, auch schon auf Beobachtungen hin, welche die polychrome Natur des Methylenblau andeuteten (H. Rosin, Zur Färbung und Histologie der Nervenzellen, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 30, 1898, S. 616), sowie auf die blasse, karminviolette Färbung der Lymphozytenkerne, die sich bei einfacher Methylenblaufärbung bisweilen fand. An der Hand farbiger Abbildungen, die die Publikation allein verzögert hatten, wurde die allgemeine Anwendbarkeit dieser Chromatinfärbemethode auch bei Flagellaten, Pilzen, Spirillen, Bakterien und Amöben schon damals gezeigt, der Grund zu ihrer universalen Anwendung damit gelegt.

Gleichzeitig mit NOCHT und Verf. hatte bereits ZETTNOW mit alkalisierten Methylenblaulösungen gearbeitet, indes erfolgte die Publikation des letzteren erst später. Unter den vielen Modifikationen seien nur diejenigen MAURER's und RUGE's erwähnt.

CL. SCHILLING empfiehlt als Stammlösung Methylenblau med. Höchst 2,0, Borax 3,0, Aqua 93. Hiervon geben 2 Teile mit 98 Teilen Wasser die Lösung a. Eosin BA extra Höchst 0,2 auf Aqua 1000 Lösung b. Von beiden Lösungen läßt man gleiche Teile durch graduierte Glasröhren gleichzeitig auf das Präparat träufeln.

Wie L. MICHAELIS fand, sind in „Rot aus Methylenblau" zwei Farbstoffe enthalten, Methylenazur und Methylenviolett, von denen das erstere die spezifische Färbung des Chromatins bedingte.

Das Methylenazur (Azur I von GIEMSA) entsteht als ein Abspaltungsprodukt von alkalischem Methylenblau bzw. älterem Methylenblau und ist nach KEHRMANN und BERNTHSEN (erwähnt nach SZÉCSI) im wesentlichen als ein Gemisch von Methylthioninen, besonders als Dimethylthionin, aufzufassen.

β) GIEMSA-Methode.

GIEMSA verwandte eine durch Glyzerin haltbar gemachte methylalkoholische Lösung von Azur-Eosin, und Methylenblau in der, wie auch bei den gewöhnlichen ROMANOWSKY-ZIEMANN-Lösungen, Eosin und Methylenblau als Beize wirkten. Die „GIEMSA-Lösung" ist so abgemessen, daß je 1 Tropfen der Farblösung mit je 1 ccm von völlig reinem destillierten H_2O die nötige Farblösung ergibt.

Gewöhnliche Methode.

a) Härten, Fixierung des Präparates mit Methylalkohol pp.

b) Färbung: 10 Tropfen GIEMSA-Lösung, vermischt mit 10 ccm destilliertem (neutralen oder schwach alkalisch gemachten) H_2O, Aufgießen auf die Präparatenseite. Färbedauer etwa 30 Minuten, Abspülen im H_2O, Trocknen zwischen Fließpapier.

Als Farbstammlösung dient eine Zusammensetzung von: Azur II-Eosin 3 g, Azur II 0,8, (Azur II = reines Methylenazurchlorhydrat + Methylenblauchlorhydrat), Methylalkohol 375, Glyzerin 125 g.

Die Farblösung ist in luftdicht schließenden, gegen Sonnenlicht zu schützenden Tropfengläsern kühl aufzubewahren.

Kommt es auf die besondere Färbung bestimmter Blut- und Parasitengebilde an, z. B. die MAURER'schen Perniziosaflecken, die Kapseln der Halbmonde u. a. m., so setzt man zu 10 ccm destilliertem H_2O, bevor man es mit dem Farbstoff mischt, 1 und mehr Tropfen einer 1 %igen Kaliumkarbonatlösung. Je nach der Menge der zugesetzten Alkalilösung entstehen die von MAURER unterschiedenen vier Grade der ROMANOWSKY-ZIEMANN-Färbung.

(Ev. Differenzieren wie bei ROMANOWSKY-ZIEMANN-Methode.)

Auch durch längeres Färben kann man die optischen Effekte verstärken, durch kürzeres abschwächen. In letzterem Falle tritt auch die Färbung der eosinophilen Leukozyten besser hervor. Durch Zusatz von 1—2 Tropfen 0,1 % Acidum aceticum zu der obengenannten Lösung kann der reine Eosinton der r. Bl. und der eosinophilen Granulationen noch stärker herausgebracht werden. Allerdings leidet dann die Karminfärbung der Kernbestandteile.

MANCEAUX empfiehlt, bei der GIEMSA-Lösung 1 ccm destillierten H_2O 3 Tropfen einer Mischung aus gleichen Teilen reinen Glyzerins und Methylalkohols zuzusetzen und dann 3 Tropfen GIEMSA-Lösung, wodurch die Färbung in 12 Minuten erfolgt.

Man stellt die Neutralität des H_2O nach GIEMSA fest, indem man 20 ccm des zu prüfenden H_2O mit 1—2 Körnchen reinen Hämatoxylins versetzt. Es darf dann nicht früher als 1 Minute und nicht später als 5 Minuten eine violettblaue Färbung eintreten. Tritt der Umschlag früher ein,

muß man 1%ige Essigsäure tropfenweise dem Gesamtvorrat an H_2O zusetzen, bis die gewünschte Reaktion hergestellt ist. Tritt der Farbenumschlag auch nach 5 Minuten noch nicht ein, muß man so lange 1%ige Natrium carbonicum-Lösung tropfenweis zusetzen, bis die Reaktion zwischen der 1. und 5. Minute richtig eintritt. Für gewöhnliche Malariauntersuchungen genügt nach meinen Beobachtungen auch durchaus Regenwasser.

Statt in Farbwannen kann man die Ausstriche auch, mit der Präparatenseite nach oben, zur Färbung auf parallel gestellte Glasstäbe legen, die durch durchbohrte Holz- oder Korkplatten miteinander verbunden sind.

GIEMSA's Schnellfärbung (unter gleichzeitiger Härtung und Färbung).

Bei dieser vermehrte GIEMSA den Gehalt des Farbstoffes und verringerte den an Glyzerin.

Er verwendet eine warm bereitete und nach Abkühlen und längerem Stehenlassen filtrierte Lösung von: Azur II-Eosin 3 g, Azur 00, 0,3 in Glyzerin 25 g + Methylakohol 475 g = „Farbfixierlösung nach GIEMSA".

Ausführung.

1. Ausstrich sehr dünn machen,
2. dann Aufträufeln von soviel „Farbfixierlösung nach GIEMSA", bis die Schichtseite davon bedeckt ist (8—10—15 Tropfen),
3. Zudecken der Farbwanne mit einer Glasscheibe,
4. Fixierung und Färbung ½ bis höchstens 1 Minute.
5. Dann Mischung von 10 ccm dest. H_2O mit 10 Tropfen der Farbfixierlösung oder der gewöhnlichen GIEMSA-Lösung in einem weiten Meßzylinder und Aufgießen dieser Mischung auf das Präparat unter Hin- und Herschwenken der Glaswanne, um die Farbflüssigkeit zu mischen.
6. Nach 10 Minuten Abspülen mit H_2O, Abtupfen und Trocknen.

LEISHMAN-Färbung.

LEISHMAN's Farbstoff enthält Methylenblau, Eosin und Azur. L., der als erster gleichzeitig fixierte und färbte, mischt LEISHMAN's Farbstoff 0,15 mit Methylalkohol 100,0.

3—4 Tropfen der Mischung werden auf das Deckgläschen gegossen und 1—3 Minuten hin und her bewegt. Hierauf 6—8 Tropfen Aqua dest. hinzufügen und 5—10 Minuten auf dem Präparat stehen lassen, Abspülen mit H_2O, Einbetten. Die Resultate bei LEISHMAN's Methode und der ähnlichen WRIGHT's können bei Übung zweifellos gute sein. Indes war die leichte Verdunstung des Methylalkohols stets ein Mißstand, auch die Löslichkeit der Farbkörper in dem Methylalkohol eine geringe.

Färbung nach JENNER, MAY-GRÜNWALD

(mit eosinsaurem Methylenblau). Dasselbe färbt zwar die Blutbestandteile, besonders die r. Bl. und eosinophilen Granulationen gut, die Kerne der Leukozyten aber nicht azur, sondern nur schwach blau, und ist für Malariauntersuchungen weniger brauchbar.

Ausführung:

1. 20—30 Tropfen der MAY-GRÜNWALD-Lösung (enthaltend eosinsaures Methylenblau, Methylalkohol, Glyzerin) auf Objektträger, 3 Minuten (in bedecktem Schälchen).
2. Hierauf 30 Tropfen Aqua dest. zusetzen. Mischen mit der Farblösung. 10 Minuten färben lassen.
3. Abspülen, trocknen. Ölimmersion.

Die sog. panoptische Methode PAPPENHEIM's.

Man färbt zuerst nach MAY-GRÜNWALD, dann nach ROMANOWSKY-ZIEMANN.

Man kann aber mit jeder ROMANOWSKY-ZIEMANN-Methode, bei Übung und genügender Differenzierung, dieselben Resultate weniger umständlich erhalten.

Erwähnt sei aber noch kurz die NUSSBAUM'sche Modifikation (nach G. BRUCKNER).

Man vermischt je 1 ccm MAY-GRÜNWALD-Lösung mit 2 Tropfen GIEMSA-Lösung. Umschütteln und im Wasserbade auf 90° erwärmen. Nach 1 Minute abkühlen lassen und filtrieren.

15—20 Tropfen der Lösung auf das Präparat aufträufeln. Nach 3 Minuten gleiche Menge Aqua dest. hinzufügen. Gleichmäßiges Mischen durch Hin- und Herbewegen der Schale. Nach 3 Minuten abkühlen lassen und trocknen.

Organausstriche

von Milz, Leber und Knochenmark usw. fertigt man in ähnlicher Weise wie Blutausstriche an oder, noch besser, man stellt sog. Tupfpräparate, durch leises Andrücken des Objektträgers gegen die erwähnten Organstücke her. Zur Untersuchung von Knochenmark wählt man das der Rippen bzw. des Sternum. Vgl. SEYFFERT 1922 unter „Diagnose".

C. Anreicherungsmethoden für Parasitennachweis.

1. Methode des dicken Tropfens.

Diese Methode beruht auf einem von R. ROSS zuerst angegebenen Prinzip und bezweckt, eine möglichst große Blutmenge auf möglichst kleinem Raume zu konzentrieren und durch Entfernung des Hämoglobins aus den r. Bl., die Pa., trotz der Lage der r. Bl. übereinander, besser nachzuweisen, wenn die Pa. selten sind.

a) Frühere Methode.

Man breitet einen dicken Tropfen auf einen gutgereinigten Objektträger mit einem sterilen Glasstabe, etwa zu der Größe eines 10-Pfennigstückes gleichmäßig aus und läßt ihn gut lufttrocken werden; bei feuchtem Klima am besten im Brutschrank bei 37°. Bei der Trocknung Schutz gegen Insekten und Färben, wodurch die r. Bl. gleichzeitig ihr Hämoglobin verlieren. Dann vorsichtiges Abspülen in H_2O, Trocknen des aufrecht gestellten Präparates an der Luft, nicht zwischen Fließpapier, da dabei der Tropfen abgetupft würde.

b) Modifikation mit Fixierung.

Tropfenpräparat herstellen wie oben.

Vorsichtiges Abspülen des Präparates in Aq. dest. bis zur Entfärbung des Hämoglobins.

Trocknen.

Härten in Methylalkohol. (Dieses aber besser unterlassen, wenn man auch die SCHÜFFNER-Tüpfelung und die basophile Tüpfelung (siehe Kap. IX) zeigen will.)

Dann Färben nach ROMANOWSKY-ZIEMANN. Es empfiehlt sich, bei a und b die Farblösung um die Hälfte gegenüber der sonstigen Konzentration zu verdünnen und länger zu färben, bis 1 h, wenn es sich um besonders intensive Färbung handelt, z. B. bei Spirochäten. Dann auch zweimaliger Wechsel der Farblösung.

MAYNE (1919) wandte zum Enthämoglobinisieren und Härten Salzsäure-Alkohol an.

2—3 T. chemisch reine HCl in 100 T. reinen Alkohols (mindestens 95%). Dauer etwa 10 Minuten. Dann gut waschen in fließendem Wasser und noch feucht färben. M. E. der obigen Methode unterlegen.

Man kann mit der „dicken Tropfen-Methode" 3—4 mal soviel positive Resultate erzielen als in Ausstrichpräparaten. Vgl. auch MÜHLENS (1921), TAYLOR (1917) und andere. Vgl. auch die Methoden von FROES, BOSCO und BINI (1922).

RUGE enthämoglobinisierte und fixierte gleichzeitig mit einer mit ½—1% Acid. acetic. versetzten 2% Formalinlösung.

Die Methode des dicken Tropfens läßt die Perniziosa-Pa., wenn auch geschrumpft, und z. T. mehr scheibenförmig, doch gut erkennen, vgl. T. IV, Fig. 39. Junge Tertian- und Quartan-Pa. werden allerdings vielfach deformiert. Vgl. unter Parasiten.

Im dicken Tropfenpräparat lassen sich in den Randpartien, wo die Konturen der r. Bl. noch besser erhalten sind, auch die T.-, Q.- und Perniziosa-Pa. voneinander unterscheiden, jedenfalls, wenn die Pa. zahlreich sind und verschiedene Entwicklungsstadien aufweisen. Halbmonde sind stets gut zu sehen.

Zum Nachweis von Halbmonden und Trypanosomen empfiehlt Simons dringend sehr große Dicke-Tropfen-Pr. Er fixiert und hämolysiert die völlig lufttrocknen Pr. in Formoleisessig (am besten 40% Formol 2 ccm, Acid. acet. glaciale 1 ccm, Aq. dest. 80 ccm). Dann Abspülen vorsichtig in Wasser und Färben in eben noch durchsichtiger, verdünnter Manson-Lösung (vgl. oben) meist etwa 10 Minuten, bis Tropfen tief dunkelblau, wieder abspülen, übertragen in steigenden Alkohol bis 100%. Xylol, Kanadabalsam. Durch die Xylolaufhellung tritt die typische zentrale Pigmentmasse leuchtend dunkelbraun oder schwarz hervor.

Zum schnellen Nachweis von Halbmonden legt Roubaud (1917) die Dicken-Tropfen-Pr. in eine Lösung von Thionin 1:10000 während 10—15 Minuten.

2. Zentrifugieren von Malariablut (Stradiotti, Sereni, Stäubli, Hegler u. Bass).

Stäubli versetzt das durch Venenpunktation gewonnene Blut, z. B. 1 ccm, mit einem mehrfachen Volumen von 1%iger Acid. acetic. und zentrifugiert, fixiert den Bodensatz auf dem Objektträger des Sediments mit Methylalkohol und färbt. Man findet dann nur Leukozytenkerne und die Pa. Hegler's Verfahren ganz ähnlich. Er läßt die Acid. acetic. vor dem Zentrifugieren erst 10 Minuten wirken. Zentrifugiert, schüttelt noch einmal mit Acid. acetic. auf und zentrifugiert noch einmal. Dann Ausstriche.

Nach Sereni sollen sich beim Zentrifugieren von M.-Blut die infizierten r. Bl. im untersten Teil des Blutsediments finden. Nur die Halbmonde kämen zusammen mit den weißen Bl. auf der Grenze zwischen Blutsediment und Serum vor.

Bass und Johns zentrifugieren kräftig das mit Natriumzitrat-Dextroselösung versetzte M.-Blut und fanden dann im Zentrifugengläschen von unten nach oben gerechnet: r. Bl. ohne Pa., r. Bl. mit Pa. und Serum.

Sie konnten wenigstens die Halbmonde und die halb- und ganzerwachsenen größeren Pa. auf diese Weise in den oberen Teil des Zentrifugengläschens treiben. Durch Übertragen der parasitenreichen Schicht in länger ausgezogene Zentrifugengläschen konnte eine weitere Anreicherung der Pa. in dem oberen Teil dieser Zentrifugengläschen erzielt werden.

M. E. kommt sie nur bei größerer Übung und als Laboratoriumsarbeit in Betracht und jedenfalls weniger als die von Stäubli-Hegler.

Überhaupt eignet sich das Zentrifugieren am besten nur zur Darstellung von Halbmonden und evtl. noch pigmentierter Siegelringformen.

3. Infektion von Malariamücken durch verdächtiges Blut

(mit wenigen Parasiten wurde von Swellengrebel (1920) empfohlen). Diese langwierige Methode kommt für den Praktiker nicht in Frage,

4. Wenn „Dicke-Tropfen-Methode" und Methode 2 erfolglos, Methode J. A. Sinton's (1922).

Anlegen von Kulturen, Abpipettieren des Serums, Hämolysieren der Blutschicht mit 1% Formalin (nach Krauss u. Flemming (1916) für ½ h. Hierauf erneutes Waschen mit 1% Formalin, zum Schluß mit Aq. dest., Abpipettieren des letzteren und Anfertigung von „Dicken-Tropfen-Pr.".

5. Untersuchung in Dunkelfeldbeleuchtung empfahl A. Biedl (1917). (M. E. ohne Vorteil.)

Am einfachsten das Verfahren v. Stäubli.

D. Romanowsky-Ziemann-, bzw. Giemsa-Färbung der Gewebe.

Zur Herstellung der Schnittpräparate nimmt man würfelförmige Stückchen von höchstens ½ ccm Größe und fixiert am besten mit kaltem Sublimatalkohol. (Hermann'sche Flüssigkeit oder Formalin, 4—8%, usw. läßt, wie schon erwähnt, die Romanowsky-Ziemann'sche Färbung nicht gut hervortreten). Die Aufbewahrung der Präparate in Sublimatalkohol **mindestens 12 h,** kann auch länger dauern.

1. Dann in 60%igen Alkohol,
2. 90%igen „
3. absoluten Alkohol,
4. Xylol,
5. Xylol-Paraffin,
6. Paraffin,
7. Schneiden. Schnitte durch leichtes Erwärmen auf Objektträger ausbreiten und fixieren.

Hierauf in

8. Xylol (zur Entfernung des Paraffins),
9. Alkohol absolut,
10. Alkohol 80%,
11. Alkohol 60%,
12. Jodalkohol 60%,
13. dann Dejodierung und Färbung nach ROMANOWSKY-ZIEMANN mit folgender Differenzierung (wie Kap. VIII, B. 2a).

Vgl. auch die *Apathy*-Methode nach SIKORA Kap. V.

Modifikation (nach LEISHMAN).

1. Kleine Organstücke fixiert in Alkohol, darauf in Xylol und Paraffin. 2. Die Paraffinschnitte (durch Erwärmen) fixiert, Paraffin durch Xylol ausgezogen, das Xylol durch Alkohol entfernt und das 3—4mal wiederholt. 3. Präparat mit H_2O waschen. 4. Auf den feuchten Schnitt für 5 Minuten 1—2 Tropfen frischen Blutserums, der Überschuß entfernt und getrocknet. 5. 1 oder 1½ Stunden in einer Mischung von 2 Teilen der LEISHMAN'schen Lösung mit 3 Teilen destillierten H_2O gefärbt. Farblösung 1—2mal zu erneuern. 6. Abwaschen mit destilliertem H_2O und abwechselnd Entfärbung mit Essigsäure (1 : 1500) und Natronlauge (1 : 7000). Die Kerne müssen dann die charakteristische Chromatinfärbung zeigen. Waschen mit Wasser, Trocknen mit Fließpapier und Entwässerung durch Alkohol absolutus (einmal über das Präparat laufen lassen). Hierauf in Xylol und nach völliger Klärung des Präparates Einlegen in Kanadabalsam.

Die Resultate sind nicht immer gleichmäßig. Vor allem geben nur ganz dünne Schnitte von 2—3 μ Gewähr für das Gelingen der Färbung.

Für gewöhnliche histologische Untersuchungen, bei denen es nicht auf die spezifische Färbung der Pa. usw. ankommt, Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, nach VAN GIESON oder mit Hämatein, bei Schwarzwasserfieber-Organen auch mit Eisen-Hämatoxylin, vgl. die Lehrbücher der Histologie. Säurealkohol soll man (nach STEVENSON) bei Malaria-pigmenthaltigen Schnitten nicht anwenden, da sonst die Darstellung des Pigments leidet.

E. Weitere Methoden der Blutuntersuchung.

Bezüglich der Zählung der r. und w. Bl., der Hb.-Bestimmungen, der gewöhnlichen hämatologischen Untersuchungsmethoden, sei auf die Gebrauchsanweisungen der Apparate, die bekannten kleinen Taschenbücher der medizinischen Diagnostik oder die Lehrbücher der Physiologie, bzw. der Hämatologie verwiesen. Ich erwähne hier nur die für die Malariaforschung nötigen Methoden.

Differentialleukozytenzählung im Ausstrichpräparat.

(Vor allem wichtig bei Protozoen- und Helminthen-Erkrankungen.)

Bedingung ist ein tadelloser, nicht zu dicker und nicht zu dünner Ausstrich, bei dem die Enden des Ausstriches und auch die Randpartien der Querseiten während der Zählung unberücksichtigt bleiben, da sich hier erfahrungsgemäß die Leukozyten am meisten zusammendrängen. Man durchmustert, am besten unter Benutzung eines beweglichen Objekttisches, die Gesichtsfelder und trägt in ein durch 10 vertikale und horizontale Linien geteiltes Schema, das am linken Rande die Namen der einzelnen Leukozytenarten enthält, die gezählten Leukozyten ein, bis die Gesamtzahl von 100 erreicht ist und kann dann in der horizontalen Rubrik jeder einzelnen Leukozytenart den prozentualen Anteil derselben direkt ablesen.

V. SCHILLING empfiehlt zweckmäßigerweise in jeder vertikalen Kolonne immer nur je 10 Leukozyten zu zählen und dann zur benachbarten vertikalen Kolonne überzugehen, bis in den 10 Vertikalkolonnen die Gesamtzahl von 100 Leukozyten gezählt ist.

Hämoglobin-Index,

Wir berechnen den Hb.-Gehalt, der auf das einzelne r. Bl. fällt, nach der Formel I (Index) $= \frac{Hb}{2.E}$. (Hierbei ist Hb = Hämoglobingehalt des Gesamtblutes.) E entspricht beiden Anfangsziffern der Zahl der r. Bl. in 1 cmm.

Also: Normalzahlen angenommen

$$J = \frac{Hb = 100}{2.E = 2.50(00000)} = 1.$$ Der Hb-Index ist klinisch sehr wichtig.

Bei der sekundären Anämie, wie es die gewöhnliche Malariaanämie ist, zeigt sich der Hb.-Gehalt der r. Bl. stärker vermindert als ihre Zahl (die einzelnen r. Bl. sehr blaß); der Färbeindex ist daher kleiner als 1, bei der perniziösen Anämie, bei der die Zahl der r. Bl. stärker vermindert ist als der Hb.-Gehalt, größer als 1.

Jeder Praktiker muß wenigstens die bisher erwähnten Methoden völlig sicher beherrschen.

Zählung der Malariaparasiten.

a) direkt (nach THOMSON) mit Zählpipette.

Da sich in der Zählkammer des Blutkörperchenzählapparates die Pa. wegen der durch die Linse bedingten Kleinheit des Objekts nicht zählen lassen, bläst THOMSON eine bestimmte Blutmenge, z. B. $^1/_4$ oder $^1/_8$ cmm, mit graduierten haarfeinen Pipetten auf Quadrate von bestimmter Größe, z. B. 4:4, bzw. 5:5 mm, auf den Objektträger aus, verteilt das Blut, trocknet, färbt und zählt dann die einzelnen Gesichtsfelder des Quadrates mit Hilfe des EHRLICH'schen Okulars auf Leukozyten und Pa. durch. Eine genaue Gebrauchsanweisung liegt dem THOMSON'schen Apparat bei. Wenn man so die Parasitenzahl von 1 cmm Blut kennen gelernt hat, könnte man Rückschlüsse auf die Zahl der Pa. im Gesamtblut ziehen. Wenn man berücksichtigt, daß in einem Falle von Perniziosa 12000 und mehr Parasiten in 1 cmm Blut vorkommen können, ergäben sich hieraus ungeheure Gesamtzahlen von Pa.

Daß hierbei sehr erhebliche Fehlerquellen entstehen können, ist klar, da besonders bei Perniziosa die Zahl der Pa. des peripheren Blutes noch keinen Rückschluß auf die des Gesamtblutes zuläßt, weil die Kernteilung fast nur in inneren Organen stattfindet. Außerdem ist das Verhältnis des Gesamtblutes zum Körpergewicht durchaus nicht immer konstant. Damit entfallen genauere Bestimmungen.

V. SCHILLING machte auf die Schwierigkeiten der Untersuchung auch wegen der leichten Gerinnbarkeit des Blutes in der Pipette und der ungleichmäßigen Ausbreitung des Blutes in den Quadraten mit Recht aufmerksam.

b) indirekt (nach WERNER).

Man verstreicht eine genau meßbare Menge, z. B. 1 cmm M.-Blutes in Form des dicken Tropfens, zählt dann die auf je 100 Leukozyten entfallende Zahl a von Malaria-Pa. (man nimmt dabei am besten den Durchschnitt von 400—500 Leukozyten) und bestimmt darauf in der Zählkammer die Leukozytenzahl b in 1 cmm des betreffenden Malariablutes. Wenn man dann die zu suchende Zahl der Malaria-Pa. in der abgemessenen Menge Malariablutes mit x bezeichnet, haben wir folgende Gleichung:

$$a : 100 = x : b, \text{ also } x = \frac{a.b}{100}.$$ Dann Berechnung der Gesamtmenge.

Es kommt natürlich gerade hier auf dünne, gleichmäßige Ausstriche an. (WERNER rät daher zu Deckglasabstrichen.)

Bei Verwendung des dünnen Ausstrichs kann man, nach WERNER, auch einen Differentialparasitometer anwenden, welcher nach demselben Prinzip wie V. SCHILLING's Leukozytometer gebaut ist, in welchem die Pa. nach Geschlecht und Entwicklungsphase durch Kugeln klassifiziert werden. Dieselben wirft man in ein System senkrecht nebeneinanderstehender Röhren hinein.

Bezüglich Fehlerquellen ergeben sich dieselben Bedenken wie ad a.

Bestimmung des spezifischen Gewichts des Blutes.

(Für M. von geringerer Bedeutung.) Eine Verringerung des spezifischen Gewichts wird stets eine gewisse Verschlechterung des Blutes anzeigen.

Einfachste Methode. Man füllt eine Kapillare erst mit Aq. dest., wiegt (Gewicht A), füllt sie dann mit dem zu untersuchenden Blut, wiegt wieder (Gewicht B) und dividiert A durch B.

Methode von HAMMERSCHLAG, der durch inniges Mischen von Chloroform (spez. Gewicht 1,485) und Benzol (0,88) eine Flüssigkeit von spez. G. von 1,050 hergestellte, bzw. LLOYD-JONES-ROGER'sche Modifikation, wobei man sich Glyzeringemische (mit einigen Thymolkörnchen) von spezifischem Gewicht von 1045—1070 unter Zuhilfenahme des Urometers in einzelnen Flaschen bereit hält. Ein Blutstropfen muß in der Mitte der betreffenden Flüssigkeiten verharren, wenn das betreffende Blut das richtige spezifische Gewicht haben soll. Normales sp. Blutgewicht des Mannes 1055—1060, der Frau 1050—1056.

Die Bestimmung des Eiweißgehaltes des Serums, der bei M.-Anämie und Schwarzwasserfieber wechseln kann, erfolgt am besten mit PULFRICH's Eintauch-Refraktometer.

Volumenbestimmung der roten Blutkörperchen und des Serums.

Beim Gesunden ist das Verhalten des Serums zum Gesamtblut etwa 38% bis 42%. Nimmt das Serum schnell zu, spricht das für Verarmung des Blutes, besonders an r. Bl., häufig nach M. und Schwarzwasserfieber (oft enorm bei Piroplasma-Hämoglobinurie des Hundes). Die einfachste Methode ist schnelle Zentrifugierung des Blutes in graduierten, schmalen, länglichen Zentrifugengläschen.

Bestimmung der Gerinnungszeit des Blutes.

Die Gerinnungszeit des Blutes, die sich bei Schw. und in schweren Fällen von Malariaanämie ändert, bestimmt man meist nach BÜRKER.

Man mischt in einem hohlgeschliffenen Objektträger einen Tropfen Aq. dest. und einen Tropfen ganz frisch entnommenen Blutes und fährt alle 30 Sekunden mit einem Glasstäbchen quer durch das Gemisch bis zum Auftreten der ersten Fibrinfäden. Notwendig ist, den Glasstab jedesmal abzuwischen und den Objektträger zur besseren Blutverteilung jedesmal um 90% zu drehen. Normaliter tritt der erste Fibrinfaden nach 6—7 Minuten auf, bei Schwarzwasserfieber oft erst nach 20 Minuten. Die Probe hat für etwaige Bluter auch chirurgische Bedeutung. Am besten entnimmt man, um vorzeitige Gerinnung durch Thrombokinase, einen fermentartigen Stoff in Haut und Gefäßwänden, auszuschalten, das Blut direkt aus der Vene.

Resistenzbestimmung der roten Blutkörperchen (Isotonie).

Man versteht unter Isotonie bekanntlich das Vermögen der r. Bl., in einer isotonischen Kochsalzlösung von bestimmter Konzentration (beim Menschen 0,9%) das Hb. festzuhalten, so daß weder Diffusion von Hb. in die Kochsalzlösung, noch von der Kochsalzlösung in die r. Bl. erfolgt.

Da wir auf die Resistenz der r. Bl. bei Malaria später noch mehrfach zurückkommen (z. B. beim Chinin), sei hier kurz darauf eingegangen.

Man stellt sich Kochsalzlösungen her von 0,48%, 0,46%, 0,44%, 0,42%, 0,40% usw. und als Kontrolle 3% und gießt 2 ccm jeder Kochsalzlösung je in ein kleines Reagenzglas. Dann

nimmt man Blut, zentrifugiert, ersetzt das Serum durch 0,9% NaCl-Lösung und wiederholt nach jedesmaligem Zentrifugieren dieses noch zweimal, wodurch die r. Bl. vom Serum befreit werden. Hiernach füllt man die Blutkörperchenschicht mit 0,9 NaCl-Lösung auf das ursprüngliche Volumen auf. Aus der Blutkörperchenaufschwemmung gibt man mittels ganz genauer Pipette je 1 Tropfen in die oben erwähnten Röhrchen mit Kochsalzlösung, schüttelt um, stellt die Röhrchen dann 1 h in den Brut- und 2—3 h in den Eisschrank. Man wird dann unter normalen Verhältnissen etwa bei 0,48% beginnende und bei 0,3% (bzw. 0,36%) völlige Hämolyse finden. Wir sprechen im ersten Falle von minimaler, im letzteren von maximaler Resistenz.

Die Isotonie der r. Bl. bei drohendem Blutzerfall (Schwarzwasserfieber) kann zuweilen herabgesetzt sein und schon bei 0,6% NaCl beginnen. Nach eingetretenem Blutzerfalle ist die Isotonie fast immer erhöht.

Die Bestimmung der Isotonie ist auch aus differentialdiagnostischen Gründen bei Störungen der Leber infolge von M. wichtig. Wir wissen z. B., daß die Isotonie beim hämolytischen Ikterus vermindert ist.

Die Senkungsreaktion der r. Bl., deren Wert Kovacz (1923) bei Infektionskrankheiten noch kürzlich betonte und als beschleunigt erwies, ist nach W. Stuhlmann (1923) auch bei M. beschleunigt, um während des Schüttelfrostes und der Ch.-Tage sich zu verlangsamen. Diagnostisch dürfte die Reaktion bei positivem Pa.-Befunde durchaus entbehrlich sein. Prognostisch wäre nach St. die Rückkehr zur Norm bei behandelter M. günstig zu bewerten. Zum Anstellen des Versuches empfiehlt sich 0,4 ccm 2½%ige Natr. citricum-Lösung in einer 2 ccm Rekordspritze mit aus der Vene aspiriertem Blut (im ganzen 2 ccm Flüssigkeit) zu mischen und dann das Blut in eine graduierte Pipette aufzusaugen, worauf nach Verschluß der Ausflußöffnung man nach 1 h bereits den Spiegel der r. Bl. ablesen kann (Verfahren von Westergren). Vgl. auch Aresu (1922),

Die Viskosität (innere Reibung) des Blutes, die Bestimmung des osmotischen Druckes (durch Herabsetzung des Gefrierpunktes) des Malariablutes haben für Praktiker keine Bedeutung.

Die Agglutinationsbestimmung der einzelnen Blutsera (wichtig für ev. Bluttransfusionen bei schwerer Anämie) vgl. bei Weszeczky (1920).

Literatur über Untersuchungsmethoden (vgl. auch Kap. IX. X, XI u. XII),

1921 Abderhalden, E., Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Verl. Urban & Schwarzenberg.

1922 Aresu, M., La velocità di sedimentazione del sangue malarico. Riforma Med. B. 28. N. 26.

1915 Bass u. Johns, A method of concentrating Malaria plasmodia for diagnostic and other purposes. Americ. Journ. of tropic diseas. and prevent. medic. B. 3. N. 5.

Bernthsen, A., Studien in der Methylenblaugruppe. Liebig's Ann. d. Chemie. B. 230.

1917 Biedl, A., Studien über Malaria. Wien. kl. Woch. 17.

1922 Bini, G., Colorazione delle goccie spesse di sangue (thick films) per la ricerca dei parassiti malarici. Il nota di tecnica microscopica. Policli. Sez. prat. B. 29. N. 28.

1914 Bosco, P., Sul valore pratico dei „Thick Films“ par la diagnosi microscopica della malaria. Il Policlinico, Sez. medica. Fasc. 5. S. 238.

1904 Cropper, J., An easy method of obtaining exflagellation of the malarial parasite. Lancet 24. 8.

1913 Froes, J. A. G., The Rapid Diagnosis of Malaria. Jl. Trop. Med. and Hyg. V. 16. N. 17.

1904 Giemsa, G., Eine Vereinfachung und Vervollkommnung meiner Methylenazur-Methylenblau-Eosin-Färbemethode zur Erzielung der Romanowsky-Nocht'schen Chromatinfärbung. Zentralbl. f. Bakt. etc. B. 37. H. 2.

1909 Derselbe, Über d. Färbung v. Feuchtpräparaten mit m. Azur-Eosinmethode. D. m. W. N. 40.

1910 Derselbe, Über eine neue Schnellfärbung mit meiner Azur-Eosinlösung. Arch. f. Sch.- u. Trop.

1913 Derselbe, Paraffinöl als Einschlußmittel für Romanowsky-Präparate und als Konservierungsflüssigkeit für ungefärbte Trockenausstriche. Zentralbl. f. Bakt. etc. B. 70. H. 7.

1914 Derselbe, Zur Schnellfärbung (Romanowsky-Färbung) von Trockenausstrichen. Ebenda. B. 73. H. 7.

1922 Derselbe in Kraus, R. u. Uhlenhuth, P., Handbuch d. mikrobiologischen Technik. Verlag Urban & Schwarzenberg. Vgl. ferner Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig.-Bd. 39. N. 45.

1908 Giemsa und von Prowazek, Wirkung d. Chinins auf d. Protistenzelle. Beih. 5. Arch. f. Sch. u. Tr.-H.
1914 Hegler, C., Über d. Nachweis spärlicher M.-Plasmodien im Blute. Hamb. med. Übersee. S. 208.
1912 Jacob, S. M., On a rapid approximate method of counting the blood corpuscles in a microscopic field. Paludism N. 5.
1910 James, W. M., The practical Value of the Ross „Thick-Film" Method in the Diagnosis of Malaria. The Southern Med. Journ. V. 3. N. 11.
1923 Kovacz, K., Der Wert der Senkungsreaktion der roten Blutkörperchen bei inneren Erkrankungen. D. m. W. N. 24.
1916 Kraus, W. u. Flemming, J. S., A Concentration Method for the Diagnosis of Malaria. — Southern Med. J. S. 141—145.
1904 Leishman, W. B., Notes on Romanowsky staining. Journ. R. Army medic. C. V. 2. S. 669.
1904 Derselbe, Deep Chromatin Staining in Malaria. The Lancet. March. 19. S. 801.
1905 Derselbe, A Method of producing chromatin staining in sections. Journ. of Hyg. V. 4. N. 3.
1897 Manson, P., A method of staining the malaria flagellated organism. Brit. med. Journ. S. 68.
1901 Mallory, Referat in Zeitschr. f. wissensch. Mikrosk. B. 18. S. 175.
1911 Manceaux, L., Procédé de coloration rapide par le teinture de Giemsa. Soc. de Path. exot. S. 231.
1900 Maurer, Zentralbl. f. Bakt. I. Bd. 28. S. 114 und 1902, B. 32. S. 695.
1902 May-Grünwald, Zentralbl. f. innere Medizin. N. 11.
1919 Mayne, (Bruce) The Thick Blood Films Method for Malaria Diagnosis. Applicable to Present Field conditions (Public Health Reports). V. 34. N. 17.
1901 Michaelis, L., D. Methylenblau u. seine Zersetzungsprodukte. Zentralbl. f. Bakt. A. 1. B. 29.
1902 Derselbe, Einführung in die Farbstoffchemie für Histologen. Berlin.
1922 Derselbe, Die Wasserstoffionenkonzentration. Ihre Bedeutung für die Biologie und die Methoden ihrer Messung. Julius Springer, Berlin.
1898 Nocht, B., Zur Färbung der Malariaparasiten. Zentralbl. f. Bakt. B. 24. N. 24.
1899 Derselbe, Nachtrag. Färbung der Malariaparasiten. Zentralbl. f. Bakt. 25. N. 1.
1903 Derselbe, Malariaplasmodien und andere Blutparasiten. Enzyklopädie d. mikr. Technik.
1904 Plasencia, L., Neue Methode zur Färbung von Blutpräparaten. Revista de Medicina tropical. Habana. August 1902. Ref. fol. haemat. N. 2.
1909 Prowazek, S. v., Taschenbuch der mikroskopischen Technik der Protistenkunde. 2. Aufl.
1914 Roerdansz, W., Vereinfachte und zuverlässige Methode der Blutkörperchenzählung D. m. W. 46.
1917 Roubaud, E., Méthodes rapides pour les examens de sang paludéen en goutte épaisse. Bull. Soc. Path. Exot. V. 10. N. 8.
1891 Romanowsky, Zur Frage der Parasitologie und Therapie der Malaria. Petersburg.
1903 Ross, R., Improved method for the microscopical diagnosis of intermittent fever. Lancet 10. 1.
1900 Ruge, R., Ein Beitrag zur Chromatinfärbung der Malariapa. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. B. 33.
1900 Derselbe, Zur Diagnosefärbung der Malariaparasiten. Deutsche med. Wochenschr. N. 28.
1903 Derselbe, Zur Erleichterung der Malariadiagnose. Deutsche med. Wochenschr. N. 12.
Schaudinn, Studien über krankheitserregende Protozoen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 19.
1911 Schilling, Claus, Ein Apparat zur Erleichterung der Romanowsky-Färbung. Zentralbl. f. Bakt. Abt. Orig. B. 68. S. 264.
1912 Derselbe, Über die Verteilung des Arsens im Tierkörper, sowie über eine Färbemethode von Paraffinschnitten. Arch. f. Sch. u. Tropenhyg. B. 16. S. 86.
1922 Schilling, V., vgl. Bd. I dieses Handbuchs. Dort auch seine Literatur.
1899 u. 1901 Schüffner, Deutsches Archiv f. klin. Med. B. 64 u. 71.
1907 Sereni, S., Contributo allo studio del sangue d. malar.: Nuovo metod. tecnic. p. l. ricerca d. parassit. Policlinico, Sez. med. Fasc. 10.
1908 Stäubli, C., Beitrag zum Nachweis von Parasiten im Blut. Münch. med. Wochenschr. N. 50.
1912 Stradiotti, G., Di un nuovo processo per la ricerca nel sangue degli ematozoi della malaria. Riv. crit. di clin. med. 13.
1923 Stuhlmann, W., Die Sedimentierungsgeschwindigkeit der r. Bl. u. im besonderen ihr Verhalten bei d. Malaria. Hamburg. L. Friedrichsen & Co.
1920 Swellengrebel, N. H., Méthode de recherche de rares parasites du paludisme dans le sang périphérique. Bull. de la soc. de pathol. exot. B. 13. N. 1.

1912 SZÉCZI, STEPHAN, Über einige moderne ROMANOWSKY-Blutfärbungen. D. m. W. N. 23.
1917 TAYLOR, H. A., A Comparative Study of Thick and Thin Blood Smears for Diagnosis of Malarial Fever. Jl. Americ. Med. Assoc. V. 68. N. 10.
1887 UNNA, Arch. f. mikrosk. Anatomie. B. 30.
1912 WERNER, H., Über Salvarsan bei Malaria nebst Bemerkungen über Zählungsmethoden von Malariaparasiten. Separatabdruck.
1920 WESZECZKY, O., Untersuchungen über gruppenweise Hämagglutination bei Menschen. Biochem. Zeitschr. Bd. 107. H. 4—6.
1902 WRIGHT, J. H., M. D., A rapid method for the differential staining of blood films and malarial parasites. The journ. of med. research. V. 3. N. 1.
1900 ZETTNOW, a) ROMANOWSKY's Färbung bei Bakterien. Zeitschr. f. Hyg. B. 30. H. 1.
1898 ZIEMANN, H., Eine Methode d. Doppelfärbung b. Flagellaten etc. Zentr. f. Bakt. V. 24. N. 25.
1898 Derselbe, „Eine wirksame Methode der Chromatin- und Blutfärbung" in Monographie „über Malaria und andere Blutparasiten". Jena. G. Fischer.
1902 Derselbe, Schluß von „Tsetsekrankheit in Togo". Berl. klin. Wochenschr. N. 40.

Ehe wir weitergehen, geben wir zunächst zum besseren Verständnis des Folgenden eine

IX. kurze Übersicht über die allgemeine Biologie des Blutes,

unter speziellem Hinweis auf die Anämien im allgemeinen und die Malariaanämie im besonderen. (Bezügl. Einzelheiten V. SCHILLING Bd. I in diesem Handbuche bzw. die Lehrbücher über Hämatologie. Vgl. auch Kap. X A.)

1. die roten Blutkörperchen stammen aus dem roten Knochenmark, d. h. der kurzen Knochen, unter pathologischen Verhältnissen aus dem Knochenmark der langen Röhrenknochen, das sich dann in rotes Mark umwandelt, ebenso bei myeloischer Umwandlung von Milz und Lymphdrüsen aus diesen.

2. Die weißen Blutkörperchen (vgl. Taf. V, Fig. 55 und Tafelerklärung).

Davon stammen

a) die Granulozyten, d. h. die neutrophilen (67%), eosinophilen (3%) und basophilen Leukozyten (etwa 0,5—1%) der Gesamtleukozyten aus dem Knochenmark. Von diesen zeichnen sich die basophilen Leukozyten (Mastzellen) durch relativ schwache Kernfärbung und durch Auftreten einer groben, starkvioletten, rundlichen oder eckigen, auf die Randzone sich beschränkenden Granulierung aus.

b) Die Lymphozyten (große und kleine) aus der Milz und den Lymphdrüsen (etwa 23% der Gesamtleukozyten).

c) Die großen mononukleären Leukozyten oder Monozyten (etwa 6% der Gesamtleukozyten), stammend aus dem reticulo-endothelialen Apparat.

Die Monozyten, die durch den großen, saftreichen, feinfädigen Kern, das hellgraublaue bis blaßviolette Plasma mit zarten, azurophilen Granula sich von den mit intensiv karmin gefärbtem Kern und blauem schmalem Plasmaleibe ausgezeichneten Lymphozyten unterscheiden, nehmen daher zwischen den Granulozyten und den Lymphozyten eine Sonderstellung ein und sind, nach PAPPENHEIM, jedenfalls unabhängig von den Lymphozyten.

Bei den Monozyten ist das Verhältnis von Plasmaleib zum Kern etwa wie durchschnittlich 1:1, bei den Lymphozyten überwiegt weitaus der Kern. Die große Bedeutung der Monozyten bei Malaria werden wir noch besonders bei „Diagnose" kennen lernen.

Die Myelozyten zeichnen sich durch ihre Größe und ihren großen, ungelappten Kern mit meist 1—2 Kernkörperchen aus.

Ist es zweifelhaft, ob wir große Lymphozyten oder große mononukleäre Leukozyten vor uns haben, empfiehlt es sich, diese Elemente den großen Lymphozyten zuzurechnen.

Die r. Bl. bestehen aus einer lipoiden, die Rolle einer Art Membran vertretenden Außenschicht und einem plasmatischen Innenteil, in dessen Stroma das Hämoglobin suspendiert ist.

Meines Erachtens haben die neueren Forschungen überzeugend dargetan, daß die frühere Ansicht von der gleichmäßigen, flüssigen, bzw. halbflüssigen Beschaffenheit des Innenteiles der r. Bl. nicht zu halten ist.

Einen Beweis dafür, daß eine gewisse Struktur im Innern der r. Bl. anzunehmen ist, sehen wir in dem Erkennbarwerden von Strukturen, besonders in pathologischen Zuständen, die in den Kernderivaten und gewissen Protoplasmaänderungen anzunehmen sind. Es ist ausgeschlossen, hier auf all die verschiedenen Theorien über den feineren Bau der r. Bl. einzugehen.

Die Zahl der r. Bl. beträgt bekanntlich beim Manne etwa 5 000 000, beim Weibe etwa 4 500 000 im cmm.

Bei normalen Verhältnissen wird der Ersatz der in den Gefäßen und in der Milz untergehenden r. Bl. durch die hämopoetischen Organe so gedeckt, daß in die periphere Zirkulation nur normale Elemente gelangen. Wir sehen hier natürlich von Neugeborenen, deren Blut noch Anklänge an den embryonalen Typus bietet, ab.

Wir haben mit anderen Worten im peripheren Blute die Endstufen, in den hämopoetischen Organen die Vorstufen der Entwicklung vor uns. Kommt es nun zu vermehrten Ansprüchen an die hämopoetischen Organe, entsenden sie zuerst noch normale, aber Jugendformen, bei Überreizung aber embryonale, bzw. atypische Formen. Es findet dann eben ein Vorrücken der Blutbildgrenze in die hämopoetischen Organe statt. Indes, die entsendeten Formen haben zunächst meist noch regenerativen Charakter. Trifft ein solcher Reiz die Bildungsstätten der Leukozyten, so antworten sie im allgemeinen zunächst mit einer Vermehrung, besonders der neutrophilen Zellen.

Da nun im späteren Verlauf einer anämisierenden Erkrankung, wie es gerade die Malaria ist, im Blutbilde Zeichen der Regeneration neben denen der Degeneration einhergehen können, ergibt sich daraus eine große Mannigfaltigkeit der Blutformen und eine hohe Wichtigkeit derselben für die Prognose, je nachdem die Zeichen der Regeneration, der Degeneration und der Aplasie, d. h. der Unmöglichkeit überhaupt für wie immer gearteten Ersatz zu sorgen, überwiegen.

Als noch unreife Formen regenerativen Charakters haben wir zu betrachten:

1. Die polychromatophilen roten Blutkörperchen.

Dieselben erhalten bei unserer Färbung statt des rosa Farbentons einen graubläulichen, vgl. Taf. V, Fig. 41.

Unter toxischen Einflüssen, wie z. B. Malaria, Chagaskrankheit, Blei- und Phenylhydrazin-Vergiftung usw., kann sich die Polychromatophilie durch tropfige Entmischung, vgl. Craik (1920), verwandeln in die

basophile Punktierung.

Die Körnchen erscheinen in gut gefärbten Präparaten in mehr oder weniger zahlreichen r. Bl., auch in infizierten, als feine oder etwas gröbere, blau gefärbte Pünktchen oder Splitterchen in wechselnder Menge und Größe (vgl. Taf. V, Fig. 39 u. 40). Zuweilen können die Körnchen nur als feinste Stäubchen bei bester Beleuchtung und guter Immersion eben noch gesehen werden. Ist die Zahl der Körnchen eine geringere, erscheinen sie meist auch in etwas gröberer Form. Am sichersten gelingt die Darstellung im nicht gehärteten, nur lufttrockenen dicken Tropfenpräparat.

Zur Darstellung eignet sich besonders eine Färbung mit sehr verdünnter Borax-Methylenblaulösung.

Man kannte die basophilen Körnungen der r. Bl. schon früher durch die Untersuchungen von EHRLICH und anderen. Sie wurden, da sie basische Farbstoffe aufnahmen, ohne weiteres als Reste von Kernsubstanz, also als karyolytische Erscheinungen aufgefaßt. Eine Besprechung der vielen interessanten Arbeiten über den Gegenstand ist unmöglich.

GRAWITZ fand die Basophilie der r. Bl. in jedem nicht zu frischen Falle von Intermittens, weniger im Anfalle selbst, als nach demselben, aber ebenso auch bei Karzinom, Anämie, Syphilis, Leukämie, Zirrhose, unkomplizierter Lungentuberkulose, ferner bei Eiterungsprozessen.

Dieselben Körnchen wurden durch die wichtigen Untersuchungen von GRAWITZ ferner bei Bleikrankheit noch vor Auftreten der klinischen Symptome festgestellt, nach CRAIK (1920) auch nach Verabfolgung von Bleiazetat 3—7 Tage später.

Der erstere Autor fand die basophile Punktierung auch bei Mäusen, die bei 37—40° wochenlang in den Brutschrank gesetzt wurden.

Jedenfalls sind die basophilen Körner völlig zu trennen von den nach unserer Methode sich karmin färbenden groben Brocken, die bei Zerbröckelung der Kerne kernhaltiger r. Bl. im Knochenmark sofort sezierter Leichen gefunden wurden, auch von SCHÜFFNER'scher Tüpfelung oder MAURER-scher Fleckung der infizierten r. Bl. (KLIENEBERGER hält die Basophilie und die SCHÜFFNER-Tüpfelung für analoge Erscheinungen). Weiteres vgl. unter „Diagnose".

Daß polychromatophile, also noch unfertige r. Bl. ebenfalls von Parasiten befallen werden, ist schon in der I. Auflage betont und später auch von V. SCHILLING bestätigt worden. Das an Polychromatophilen reiche Blut der Neugeborenen ist also durchaus kein unbrauchbarer Nährboden für die Pa., wie man früher behauptete. Nach CRAIG sollten die Pa. die jungen polychromatophilen r. Bl. sogar bevorzugen. Auch basophile r. Bl. können infiziert werden, nach RODENHUIS (1921) sogar noch häufiger als die anderen.

2. Normoblasten (Taf. V, Fig. 34).

Diese können unter pathologischen und embryonalen Verhältnissen durch Karyorrhexis, bzw. Karyolyse zu den sog. Kernkugeln (HOWELL-YOLLY-Körpern) Anlaß geben (Taf. V, Fig. 44).

Das Auftreten von Normoblasten und Erythroblasten beweist, daß bereits jüngere Blutreserven zur Hebung des Defizits herangeholt werden mußten. V. SCHILLING konnte sogar Infektion der Normoblasten beobachten, was ich bisher nicht zu sehen bekam.

3. Erythroblasten (Taf. V, Fig. 36)

sind die kernhaltigen Vorstufen von Nr. 2. Ob und inwieweit die CABOT'schen Reifen (Taf. V, Fig. 45), schleifenförmige und fädige Gebilde in den r. Bl. in Beziehung zur sog. membranösen Außenschicht des Kernes stehen, ist noch nicht sicher. Sie kommen jedenfalls nur bei schweren toxischen Anämien verschiedensten Ursprungs vor.

Auch die Megaloblasten (Taf. V, Fig. 35) dürften größtenteils als Regenerationserscheinung aufzufassen sein, wenngleich sie gerade bei den perniziösen Formen der Anämie aufzutreten pflegen.

Als degenerative Formen haben unbestritten zu gelten: oligochromatische r. Bl., ferner Blutschatten, mit fast völliger oder völliger Auslaugung des Hb., ferner

4. Mikrozyten, Poikilozyten und Pessarformen (Taf. V, Fig. 38).

Bei Auftreten dieser Formen, wie der megaloblastischen Blutbilder, können wir auch Hyperchromasie haben.

5. HEINZ-EHRLICH'sche Innenkörper (SCHMAUCH'sche Körper) und Randkörnchen.

Letztere sind kleine, rundliche, oft paarige Körper in der Peripherie der r. Bl., die vielleicht von den gewöhnlichen Kernkugeln zu trennen sind.

V. SCHILLING führt seine Randkörnchen auf das Fortbestehen gewisser, von ihm angenommener Innenbestandteile der werdenden r. Bl. zurück, der sog. Zentralkörnchen. Gerade diese, bei ROMANOWSKY-ZIEMANN karmin gefärbten, zuweilen mit blauem Hofe umgebenen Gebilde, haben

bereits mehrfach parasitäre Gebilde vorgetäuscht. Vgl. Anaplasmabildungen, SEIDELIN's Gelbfiebererreger!! Taf. V, Fig. 47.

Die schon länger bekannten, stark eosinophilen HEINZ-EHRLICH'schen Innenkörper scheinen Übergänge zu den „Randkörnchen" aufzuweisen.

Auf die von A. PLEHN seinerzeit als „Urformen" der Malariaparasiten beschriebenen Gebilde brauchen wir hier nicht mehr einzugehen. Weiteres unter Tropenanämie.

6. Die Halbmondkörper (gigantic structures von STEPHENS und CHRISTOPHERS, Corps en demilune von Gebr. SERGENT). Taf. V, Fig. 46.

Große, blasse, kaum noch den Eosinton zeigende, bei verschiedenen Anämien, daher auch bei Malaria im peripheren Blute vorkommende Gebilde von $1^1/_4$ bis etwa 8fachem Diam. eines r. Bl. Es sind Scheiben mit einer riesigen Vakuole, bei denen oft nur noch der sichelförmige Rand erhalten ist. Die sich bei Tertianainfektion zuweilen findende SCHÜFFNER'sche Tüpfelung beweist, daß es sich um infiziert gewesene, degenerierte r. Bl. handelt.

7. Freie Ringe

beschrieben von den SERGENTS und NICOLLE als Corps en anneau bzw. en pessaire. Nach V. SCHILLING stehen sie nicht in Zusammenhang mit den CABOT'schen Reifen. NICOLLE leitet sie aus der verdichteten Außenschicht der r. Bl., die ihr Hb. verloren haben, her.

Schlußbetrachtung.

Ich sehe zum Schluß davon ab, die außerordentliche Mannigfaltigkeit der Blutbilder, die sich im Verlaufe eines so anämisierenden Prozesses, wie die M. ist, ergeben, in ein bestimmtes Schema zu pressen. Dauer und Heftigkeit der Erkrankung, natürliche Resistenz des Organismus, Veränderung innerer Organe, äußere Pflege, andere Erkrankungen können die Blutbilder sehr verschieden gestalten. Wägen wir die geschilderten Zeichen der Regeneration, der Degeneration und der Aplasie sorgfältig gegeneinander ab, gewinnen wir statt des scheinbar verworrenen Gesamtbildes bald eine prognostisch sehr wichtige, einfache und klare Analyse der Erkrankungen.

X. Allgemeine Pathologie der akuten Malariafieber.

Lit. vgl. auch Kap. VIII.

Allen M.-Fieberformen sind, außer den betreffenden, die Krankheit erregenden Pa., eine Reihe von Symptomen gemeinsam, welche wir daher der Reihe nach besprechen wollen.

A. Veränderungen des Blutes und Pigmentbildung, B. meist charakteristisches Fieber, C. meist Milztumor.

A. Veränderungen des Blutes und Pigmentbildung.

Malaria ist eine ausgesprochene Erkrankung des Blutes, indem durch die direkte oder indirekte Wirkung der Pa. eine Anzahl der r. Bl. vernichtet wird.

1. Das Verhalten der roten Blutkörperchen bei der Malaria.

a) Der infizierten r. Bl.

α) Entfärbung, welche bei Tertiana schon relativ früh hervortritt, bei den anderen Malariaarten erst gegen Ende der Sporulation.

β) Aufblähung bei Tertiana.

γ) Gewisse Schrumpfung, Aufklüftung und z. T. Messingverfärbung bei Infektion durch die gewöhnlichen Perniziosa-Pa. und damit in Zusammenhang stehend, Störung der passiven Beweglichkeit. (Auftreten der Perniziosa-Sporulationsformen in den Kapillaren innerer Organe.)

δ) Tüpfelung der durch Tertiana- und Fleckung der durch Perniziosaparasiten infizierten r. Bl.

b) Der nichtinfizierten r. Bl.

Noch GOLGI glaubte, daß die Zerstörung der r. Bl. in mehr oder weniger bestimmtem Zusammenhange stände mit der Anzahl der Pa. Indes, es zeigte sich bald, daß, besonders bei Perniziosa, die Blutverarmung durchaus nicht immer in direkt nachweisbarem Zusammenhange steht mit der Zahl der im peripheren Blute nachweisbaren Pa., vgl. auch BATES (1913). Wenn man auch berücksichtigen muß, daß eine Anzahl der Pa. in den inneren Organen ihre Entwicklung durchmacht, so führte doch schon das Entstehen der postmalarischen Anämien und die Vergleichung mit anderen Infektionskrankheiten zu der Annahme, daß es auch zur Bildung toxisch wirkender Stoffe kommt, infolge deren auch nichtinfizierte r. Bl. gewisse Veränderungen degenerativer bzw. regenerativer Natur zeigen oder zugrunde gehen.

Vgl. vorigen Abschnitt. ZWEIG und MATKO fanden z. B. die Polychromasie völlig unabhängig von der Menge der im Blute kreisenden Pa. Sie nahm bei T. und einmal auch bei Qu. während der Chininkur ab, bei Perniziosa blieb sie jedoch meist bestehen und konnte sogar noch wesentlich zunehmen.

V. SCHILLING ließ irrtümlichersweise, mich, wie GOLGI, einen Parallelismus zwischen Zahl der Pa. und der untergehenden r. Bl. annehmen (vgl. auch I. Auflage).

SIMPSON wollte durch Rechnung gefunden haben, daß etwa 30mal mehr r. Bl. zerstört würden als der Pa.-Zahl entsprechen würde. Ich kann die betr. Schlußfolgerungen nicht anerkennen, da, wie wir schon sahen, gerade bei Perniziosa aus der Zahl der Pa. des peripheren Blutes nicht der geringste Schluß auf die wirkliche Zahl möglich ist.

2. Das Verhalten der weißen Blutkörperchen bei der Malaria.

Über die Rolle der Leukozyten im Stoffwechsel der M.-Kranken wissen wir mit positiver Sicherheit nur das Eine, daß die Monozyten als Phagozyten (Makrophagen) in erster Linie wirken, weniger schon die neutrophilen Leukozyten. Nur CROPPER fand z. B. Sporulationsformen in denselben.

Man versteht bekanntlich nach dem Vorgange METSCHNIKOFFS unter Phagozyten solche Zellen, welche imstande sind, Substanzen belebter und unbelebter Art, die dem Organismus schädlich sind, aufzufressen.

Die kleinen Lymphozyten betätigen sich als Phagozyten im peripheren Blute nur äußerst selten, ebenso die eosinophilen Leukozyten. Außerdem können bekanntlich die Endothelzellen der Gefäße phagozytär werden, vor allem die Endothelien der Leber, die KUPFER'schen Zellen und die Zellen der Milzpulpa, weniger die des Knochenmarks. In Parasitenkulturen wirken indes alle Leukozyten phagozytär.

Phagozytiert werden in erster Linie das M.-Pigment und die Restkörper der erwachsenen Pa., ferner diejenigen Pa., welche infolge vorzeitiger Nekrose der r. Bl. frei geworden sind, dann degenerierende r. Bl., sowie auch absterbende Gameten. Nach meinen Untersuchungen am lebenden Präparate werden die männlichen Gameten als erste phagozytiert.

Im peripheren Kreislauf zeigen bei gewöhnlicher unbehandelter T. und Q., wie Golgi gefunden hat, die pigmentierten Leukozyten ein zyklisches Verhalten, indem sie mit Beginn des Fieberanfalles auftreten, auf der Höhe desselben am zahlreichsten sind, um einige Stunden nach dem Anfall allmählich zu verschwinden. Auch bei der Perniziosa trifft dies Gesetz im allgemeinen zu.

Bei Laverania malariae, wo man nicht ganz selten die Sporulation im peripheren Blute verfolgen kann, wird daher das Auftreten der pigmentierten Leukozyten im Fieberanfalle im peripheren Blute eher zu beobachten sein als bei Laverania perniciosa, wo die Sporulation fast ausschließlich in inneren Organen erfolgt.

Nach Golgi ist es durch die Phagozytose zu erklären, daß nicht auch die gewöhnliche T. und Q. durch ungehinderte Vermehrung der Pa. perniziös im eigentlichen Sinne wird. Wie ich schon früher Golgi gegenüber bestimmt aussprach, hat aber die Phagozytose mit der Spontanheilung direkt nichts zu tun.

Niemals, auch nicht im Milzpunktionsblut, sieht man in **sofort** gehärteten und gefärbten Präparaten normale r. Bl. mit jüngeren Schizonten innerhalb von Phagozyten.

Wenn im lebenden Präparat auch die r. Bl. anfangen, Zeichen der Degeneration aufzuweisen (Stechapfelform usw.), werden natürlich auch die endoglobulären Schizonten eine Beute der Phagozyten.

Trotzdem ist die Bedeutung der Phagozytose eine sehr große, indem die Phagozyten das enorme Material an Pigment und Resten von Blutkörperchen aus der peripheren Zirkulation und aus den Gefäßen des Gehirns, der Lungen, des Darmes usw. besonders nach Milz und Leber fortschaffen.

Schwere Zirkulationsstörungen werden dadurch beseitigt. Da diese Prozesse nur langsam vor sich gehen, ist es naturgemäß, daß wir pigmenthaltige Leukozyten auch noch einige Tage nach den Anfällen im peripheren Blute beobachten können, selbst nach Chiningebrauch, ja dann sogar in vermehrter Zahl, da infolge der Ch.-Wirkung eine noch größere Anzahl von Pa. plötzlich zugrunde geht. Wir können also sagen, daß das Auftreten der pigmenthaltigen Leukozyten gebunden ist an die Menge des Materials (Pigment, Restkörper, nekrotische r. Bl., Fragmente derselben usw.), welches sonst als tote Masse liegen bleiben würde. Handelt es sich um Fälle mit sehr chronischer Infektion, während deren nur Gameten im peripheren Blute auftreten, können pigmenthaltige Leukozyten sogar Wochen und Monate hindurch bei scheinbar völligem Wohlbefinden zeitweise angetroffen werden. Es wird nun auch der Grund klar, warum wir bei den nicht mit Chinin behandelten Kindern der Neger in den M.-Gegenden Afrikas, die oft Gameten aufweisen, auch so besonders häufig pigmenthaltige Leukozyten auffinden (vgl. auch Suldey 1917). Bei den Europäern, die fast stets energisch mit Chinin behandelt werden, bei denen es nicht entfernt so häufig zu Gametenbildung im peripheren Blute kommt, gehören daher die pigmenthaltigen Leukozyten zu den Seltenheiten.

Nach noch nicht abgeschlossenen Versuchen des V. scheint Zusatz von Serum chronischer Malariker zu M.-Blut akuter Fälle die Phagozytose zu steigern. Man wird also möglicherweise mit dem Vorhandensein von Malaria-Opsoninen zu rechnen haben.

Übrigens können die Leukozyten selber, wenn sie Pa. aufgenommen haben, infolge der Verdauung der fremden Gäste zugrunde gehen. Außerdem sieht man nicht selten, aber nur bei den schweren Fällen von Perniziosa, Leukozyten, die, ohne scheinbar Pa. beherbergt

zu haben, einem Absterben unterworfen wurden, möglicherweise infolge mehr oder weniger direkter Wirkung der M.-Toxine.

Man findet alle Stufen der Degeneration angedeutet. In manchen Fällen boten Plasma und Kern überhaupt kaum noch Unterschiede mehr dar, und die Gebilde zeigten im ungefärbten Präparat ein eigenartiges, porzellanartiges Aussehen. Die von mir 1896 (Zentralbl. f. Bakt., vgl. Lit. unter Malariaparasiten) beschriebene Erscheinung ist auch von Macfie in Westafrika beobachtet worden.

Manuchin will auch Leukozytolysine im Blutplasma oder Serum, aber nicht im Extrakt weißer Blutkörperchen gefunden haben. Derselbe läßt Leukozytolysine von der Milz erzeugt werden, die durch von der Leber stammende, Leukozytose bedingende Antikörper in ihrer Wirkung aufgehoben würden. (Erwähnt nach Krolmitzky, C. C. Soc. Biol. T. LXXXV.)

Ob die Monozyten außer der Leichenträgerrolle im Laufe der Malariainfektion noch eine andere Bedeutung haben, müßte noch weiter untersucht werden. Es ist letzteres vielleicht anzunehmen, da nach Schwinden der Malaria-Pa. aus dem peripheren Blute die Mononukleose noch wochen- bis monatelang anhalten kann. Allerdings könnte da immer noch eingeworfen werden, daß die in ihren inneren Organen noch schlummernden Pa. einen Reizzustand unterhielten.

Über die Bedeutung der übrigen Leukozytenarten bei den Infektionskrankheiten stehen wir erst im Anfang unserer Kenntnisse. Wir wissen, daß die Zellen des lymphatischen Systems ein fettverdauendes Ferment (Lipase) enthalten, die neutrophilen Leukozyten proteolytisches. Wahrscheinlich wirken die neutrophilen Leukozyten auch bei der Bildung der Immunkörper mit.

Verschiebung des neutrophilen Leukozytenbildes nach links (im Sinne Arneths) (d. h. vermehrtes Auftreten jugendlicher [stabkerniger] neutrophiler L.) fand ich mit Macfie besonders bei Perniziosa bis tief in die Rekonvaleszenz und noch nach Verschwinden der Pa. ähnlich auch Knapp (1915) in Rangoon. Verschiebung nach links kommt ja aber auch bei anderen Infektionskrankheiten vor. Vgl. weiteres unter „Diagnose".

In scheinbar nur teilweisem Zusammenhange mit der phagozytären Wirkung der Leukozyten steht auch das numerische aber sicher gesetzmäßige Verhalten derselben im peripheren Blute während des M.-Anfalles.

Wie wir gleich sehen werden, verhalten sich die einzelnen Leukozytenarten, die hier in Frage kommen, die Monozyten, die Lymphozyten, die Neutrophilen und die Eosinophilen, verschieden voneinander. Am besten kann man die betreffenden Verhältnisse bei T. und Q. studieren, da bei schwerer Perniziosa-Neuerkrankung durch Komplikationen, Koma, Hirnreizung, Darmstörungen usw. sich die Verhältnisse völlig verwischen können.

Die **Gesamtzahl der Leukozyten bei M. wird verschieden angegeben,** bei chronischer M. meist als vermindert. Vgl. indes den folgenden Abschnitt.

Stoss (1919) fand bei 31 von 53 Fällen chronischer M. sogar eine relativ hohe Leukozytenzahl, 9000 per ccm, in 13 Fällen sogar 12 000 und mehr, nur in 6 weniger als 6000, eine relative Monozytose und darüber nur in 15 Fällen.

Böhm (1916) beobachtete aber wie die meisten bei M. stets Leukopenie, bei Beginn leichte Steigerung bis höchstens 8000, die im weiteren Fieberverlauf mit dem Abfall des Fiebers bis auf 2000 zurückgehen konnte, um erst nach Wochen zur Norm zu gelangen. (Vgl. auch Kaminer u. Zondek.) Böhm läßt es unentschieden, ob es hierbei auf verminderte Neubildung der Leukozyten oder vermehrte Zerstörung ankommt. Ich möchte vor allen Dingen das letzte annehmen wegen der Häufigkeit von Kernschatten.

Jedenfalls kann, je nach der Art des einzelnen Anfalls, die Zahl der L. erheblich schwanken.

Verhalten der einzelnen Leukozytenarten bei Malaria.

Bezüglich der zahlreichen Literatur vgl. besonders die Arbeiten von Billet, Ross u. Thomson, Scherschmidt, V. Schilling, Stephens usw.

Aus den meisten Angaben und aus einer Fülle eigener Beobachtungen geht als Durchschnittsbefund Folgendes hervor:

a) Schon im Prodromalstadium zeigt sich vielfach eine schwächere, im Beginn des Fieberanfalles eine stärkere aber schnell vorübergehende polynukleäre Leukozytose. Die Angaben der einzelnen Autoren schwanken darüber, weil, worauf meines Wissens noch nicht aufmerksam gemacht ist, die Leukozytenwerte bei Neuerkrankungen und Rezidiven etwas verschieden sein können. Gleichzeitig tritt Verschiebung nach links ein. (Auftreten von Jugendformen.)

Bei Rezidiven, bei denen es zu einer gewissen Anämie gekommen ist, gleichzeitig aber auch zu einer Art relativer Immunität des Körpers gegen das Malariavirus, kann man, wie ich besonders bei chronisch malariakranken Negerkindern fand, eine weniger ausgesprochene neutrophile Leukozytose, aber eine besonders starke Mononukleose beobachten. Es steht das in Übereinstimmung mit den Versuchen METSCHNIKOFF's, der bei immun gewordenen Tieren eine weit ausgesprochenere Phagozytose als bei Empfänglichen sah.

Nach den obigen Bemerkungen hätten die neutrophilen Leukozyten nach der Sporulation vielleicht auch das freiwerdende artfremde Eiweiß der Restkörper zu verdauen.

Verf. sah die vorübergehende polynukleäre Leukozytose besonders bei Perniziosa. Wenn BROWN auch akute Lymphämie im Beginne der Malariaanfälle sah, so scheinen das nur Ausnahmefälle zu sein, die vielleicht mit Zirkulationsstörungen in der hypertrophischen Milz in Zusammenhang stehen.

Bemerkenswert ist eine im Beginn des Anfalles einsetzende und bis kurz nach dem Anfalle dauernde Verminderung der Eosinophilen. Eine solche vorübergehende, relative Aneosinophilie haben wir ja bekanntlich im akuten Stadium vieler Infektionskrankheiten, wie z. B. bei Typh. abd. Wir müssen diese Erscheinung, wie die Neutrophilie, vielleicht auf toxisch wirkende Reizung zurückführen, bedingt durch die hypothetischen Malariatoxine bzw. das artfremde Eiweiß der Malaria-Pa.

Wenn OUWEHAND und Verf. Eosinophilie auch bei chronisch malariakranken Eingeborenen fand, ist dies wohl auf die bei den letzteren so ungemein häufige Helmintheninfektion zurückzuführen.

b) Auf der Akme und im Fieberabfall verschwindet die polynukleäre Leukozytose, die fast immer ausgesprochen ist, meist schnell, und es beginnt eine Verminderung der neutrophilen (Neutropenie), unter gleichzeitiger relativer Vermehrung der Monozyten, welche jetzt bis zu 30 % und mehr der Gesamtmenge ausmachen können. Es erscheinen also gerade diejenigen Elemente vermehrt, welche an der Phagozytose im peripheren Blute beteiligt sind. Die Verschiebung nach links wird geringer.

Daran schließt sich eine deutliche relative Lymphozytose, die, nach PÖCH, als Reaktion mit Heilungstendenz aufzufassen ist. KAMINER und ZONDEK beobachteten Zahlen bis zwischen 40—70 %. Die Aneosinophilie bleibt noch bestehen.

Übrigens sei erwähnt, daß bereits LÖWIT nach Einführung artfremder Eiweißstoffe zunächst eine Verringerung der weißen Blutkörperchen (Leukopenie) fand. Auch EWING sah nach Injektion von Stoffwechselprodukten von Bakterien Hypoleukozytose und dabei Anhäufung der Leukozyten in inneren Organen.

c) Bei wiederholten Fieberanfällen beginnt das Spiel von neuem. Es kommt wieder zu Neutrophilie, wenn auch meist schwächeren Grades als im ersten Anfalle, dann wieder zu Neutropenie mit folgender Mononukleose und Lymphozytose.

Da Mononukleose manchmal auch vermißt bzw. bestritten wird (vgl. z. B. KLIENEBERGER), zuweilen auch vom Verf., vgl. weiteres darüber unter „Diagnose“.

d) Kommt es zur Rekonvaleszenz, aber bei weiter bestehender, latenter Infektion, bleibt die Neutropenie zunächst noch bestehen, ebenso die Mononukleose, meist mit gleichzeitiger Verschiebung nach links, und die Lymphozytose, während die eosinophilen Zellen ziemlich bald zur Norm zurückkehren. Tritt infolge energischer Chinintherapie endgültige Heilung ein, verschwindet die Neutropenie und die Verschiebung nach links allmählich, zuweilen erst nach Wochen, ebenso die Mononukleose und die Lymphozytose, indem jetzt erst allmählich die wenn auch kleine Zahl besonders chininresistent gebliebener Pa. in den inneren Organen verschwindet, die bis dahin einen chronischen Reizzustand auf die hämopoetischen Organe ausgeübt haben.[1])

Wenn ausnahmsweise die polynukleären vermehrt sind, ist stets an eine Komplikation zu denken.

Über die Entstehung der Monozyten in der Malariamilz vgl. FERRATA (1920).

D. THOMSON sah 1—2 Wochen nach Entfieberung und Schwinden der Pa. aus dem peripheren Blute, ungefähr zu der Tageszeit der früheren Fieberanfälle, erneute Leukozytose, d. h. Neutrophilie.

Er führt das auf das Zurückbleiben einer geringen Zahl von Schizonten zurück, die nur zu spärlich wären, um entdeckt zu werden, und die zu ungefähr derselben Zeit sporulierten wie früher, als sie noch zahlreicher waren. THOMSON glaubt auch, daß eine große Zahl von Malaria-Pa. beim Sporulieren eine Leukopenie, eine kleine Zahl Leukozytose verursachte.

THOMSON hat, um den Einfluß toter Malaria-Pa. auf die Leukozytose nachzuweisen, M.-Blut mit einer ganz bestimmten Zahl durch Karbol abgetöteter Pa. einigen Patienten eingespritzt und dann die Leukozyten dreimal in ½stündigen Zwischenräumen gezählt. Vgl. auch SCHERSCHMIDT.

Bezüglich der Versuche D. THOMSON's kann man sehr wohl einwenden, daß vielleicht nicht die wechselnde Menge der toten Pa., sondern des körperfremden Eiweißes an sich und die Reaktionsfähigkeit des Behandelten von ausschlaggebender Bedeutung sind. Nachprüfung ist daher geboten.

Bei schwerer chronischer Anämie und bei Kachexie kann es, infolge Aplasie des Knochenmarks bzw. der Milz, schließlich auch zu einer absoluten Verringerung der Leukozyten kommen.

Bedeutung des Blutbildes bei Malaria der Kinder.

Bei Kindern ist wohl zu berücksichtigen, daß sie schon unter normalen Verhältnissen mehr Lymphozyten und Monozyten aufweisen als Erwachsene, — in den ersten Monaten bis zu 70 % Lymphozyten und mehr, bis zu 8 % Monozyten — und daß erst von der Pubertät ab die relative Lymphozytose abnimmt. Es ist das für die Diagnose chronischer M. bzw. Nicht-M. bei Kindern wichtig.

3. Die Blutplättchen bei Malaria.

Die Blutplättchen, die nach WRIGHT aus dem azurophilen Protoplasma der Riesenzellen im Knochenmark, nach V. SCHILLING aus den Resten exzentrisch verlagerter, bereits in Ausstoßung befindlicher Erythrozytenkerne stammen sollen, sind nach meinen Befunden bei schwerer perniziöser M. ohne Heilungstendenz meist herabgesetzt, ebenso nach LEGER (1920), der aber nach T. geringere Verminderung und in der Apyrexie wieder ziemlich normale Werte fand, Ähnliches sahen ZWEIG und

[1]) V. SCHILLING (1924) konnte bei täglichen und stündlichen Hämogrammbestimmungen bei Impfmalaria (von Paralytikern) vom ersten Impftage die Blutveränderungen, besonders die Kernverschiebung, stufenweise ansteigend, verfolgen bis zum Schüttelfrost. Es kam zu vermehrtem Auftreten jugendlicher, stabkerniger, neutrophiler L., bei niedrigen Gesamtzahlen, gefolgt bei der Therapie von Monozytose, die mit weiterer Ausheilung in lymphatische Blutbilder mit Rekonvaleszenz-Eosinophilie überging. Auf diese Grundwelle setzten sich bei jedem Anfalle in hohen Zacken die 3 Stadien der Neutrophilie, Monozytose und Lymphozytose auf. Vortrag auf d. Kongreß f. Inn. Med. 1924 (Kissingen). Vgl. auch WOENSDREGT u. VAN DAM: Nederl. Tijdschr. d. Geneesk. 1923. Nr. 19.

MATKO. HENKE (1922) will mit dieser Verminderung auch die hämorrhagische Diathese in 8 Fällen erklären. Stets vermehrt, zuweilen sehr auffällig, fand ich sie bei chronischinfizierten, relativ immunen Eingeborenen und in Fällen von fieberloser Q., also der am chronischsten und relativ mildest verlaufenden M.-Form, so daß vielleicht ein innerer immunisatorischer Zusammenhang anzunehmen ist. Doch wären darüber noch weitere Untersuchungen nötig.

Auch bei gewöhnlicher M. sah ich, nach anfänglicher Abnahme, in der Rekonvaleszenz meist eine Zunahme der Blutplättchen, ebenso bei Schwarzwasserfieber in der Rekonvaleszenz bei Eintritt der Blutneubildung.

Diese Beobachtungen würden mit den Beobachtungen von TSCHISTOWITSCH übereinstimmen, der in den Blutplättchen Träger gewisser Schutzstoffe sieht und bei sämtlichen Infektionskrankheiten, besonders bei Scharlach und namentlich bei Masern, kroupöser Pneumonie, Erysipel, Pocken, phlegmonöser Angina und Diphtherie auf der Höhe des Fieberprozesses eine Verminderung der Blutplättchenzahl beobachtete, um sie nach Entfieberung und erfolgter Genesung wieder zunehmen zu sehen.

DARLING (1911) sah, soweit ich ihn verstanden, die Blutplättchen nur während der Anwesenheit der Pa. im peripheren Blute und während des Stadiums der Leukopenie vermehrt, sonst im Anfalle vermindert.

4. Das Malariapigment

wird, wie wir sahen, durch aktive Wirkung der Malaria-Pa. gebildet auf Kosten der infizierten r. Bl. Es ist eines der charakterischsten Zeichen der M.

Das M.-Pigment ist bekanntlich je nach der Parasitenart, und je nachdem es sich um Schizonten oder Gameten handelt, verschieden. Betr. Verteilung im Körper und chemisches Verhalten vgl. weiter unter „Pathologische Anatomie“. Man faßt mit ASCOLI und BROWN das **Malariapigment nicht mehr** wie frühere Autoren, **als Melanin, sondern als Hämatin auf,** leitet es also ebenfalls von dem Hämoglobin ab.

Nach LABBÉ und CANAT (1919) würde bei M. infolge der Überflutung der Leber durch freigewordenes Hb. auch ein abnormes Pigment in die Gewebe ab- und durch den Urin ausgeschieden, welches zwar die Farbe, aber nicht die chemische Reaktion des Bilirubins zeigte und eine Zwischenstelle zwischen Hämoglobin und Bilirubin einnehme! Eine Bestätigung habe ich bisher in der Literatur nicht gefunden.[1])

Nach BROWN sind auf die Wirkungen des freigewordenen Hämatins auch viele, wenn nicht alle wichtigen Blutveränderungen, die für die verschiedenen Formen der M. charakteristisch sind, zurückzuführen, z. B. Mononukleose, Anämie usw. (? V.)

Das Hämosiderin

findet man in Fällen von jedem akuten Blutzerfall (z. B. Schwarzwasserfieber, paroxysmale Hämoglobinurie usw.) infolge Umwandlung des Hb. Es findet sich auch schon in normaler Milz, hat also überhaupt mit M. an sich nichts zu tun.

B. Typischer Fieberverlauf der Malaria.

Ein weiteres Kennzeichen der M. ist das typische, regelmäßig wiederkehrende Fieber. Dasselbe setzt sich aus den drei klassischen Symptomen Frost, Hitze und Schweiß zusammen. Die Ausnahmen bei den Perniziosen usw. werden wir noch kennen lernen. Schon mehrere h. vor dem Froststadium

---

[1]) Nierenstein.

gehen demselben Prodromalsymptome voraus, bestehend in Müdigkeit, Kopfschmerzen, Gähnen, Schwere in dem ganzen Körper, Appetitlosigkeit usw. Schon jetzt kann die Temp. um einige Zehntel Grade erhöht sein.

Insbesondere bei Neuerkrankungen und experimentellen Infektionen, wo der Krankheitsverlauf ganz besonders genau verfolgt werden konnte, konnten Ziemann, Mühlens, Jancsó und andere mehrfach auch schon 2—3 Tage vor dem ersten Anfalle Störungen des Allgemeinbefindens und erhöhte Temp.-Zacken feststellen, Ziemann sah dann auch bereits, wenn auch spärlich, meist Pa.

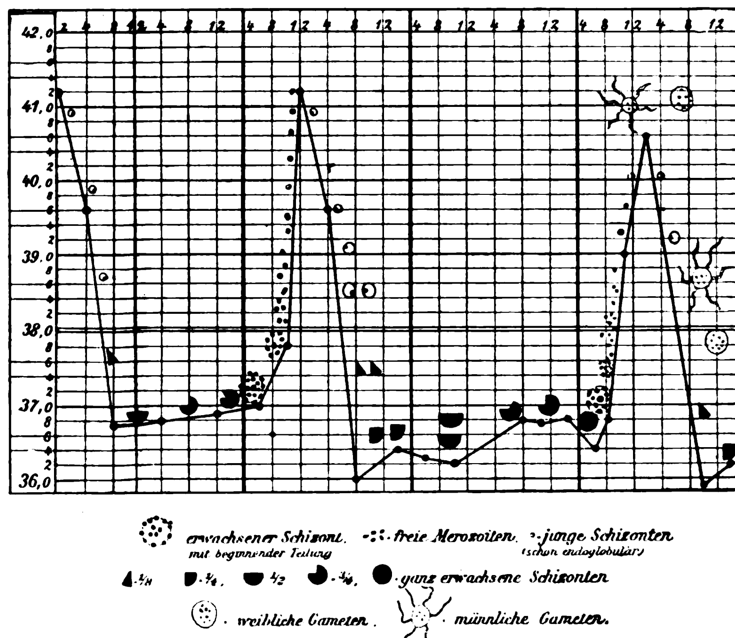
Der Schüttelfrost ist bald nur angedeutet durch leichtes Kältegefühl, bald so stark, daß das Bett erzittert. Gerade während des Schüttelfrostes bestehen meist starke Kopfschmerzen und Zyanose der Schleimhäute und der Nägel. Die Haut fühlt sich meist kühl an. Die Haltung ist eine zusammengekauerte, um die Wärmeabgabe möglichst einzuschränken. Oft können die Kranken gar nicht Decken genug auf ihr Lager aufgetürmt bekommen. Die Dauer des Froststadiums wechselt durchschnittlich von ½—2 h. Über das Verhalten des Pulses vgl. Kap. XVI. D. Es folgt dann das Hitzestadium, welches durchschnittlich 4—8 und mehr Stunden dauern kann. Das Gesicht rötet sich, die Haut des Körpers ist glühend heiß, die Lippen sind trocken, und quälender Durst tritt ein. Trotzdem wird das Befinden jetzt besser. Die Temp. erreicht nunmehr ihren höchsten Grad und kann bis 41° steigen, in seltenen Fällen sogar bis 43° (wie in einem Falle in Kamerun).

Schließlich tritt das Schweißstadium ein, welches von verschiedener Dauer sein kann und meist ziemlich deutlich ausgesprochen ist, während gleichzeitig die Temp. zur Norm und nicht selten bis unter 36° sinkt. Die meisten Kranken verfallen nunmehr, einem starken Gefühl der Mattigkeit nachgebend, in tiefen Schlaf. Die Dauer des gesamten Anfalles beträgt bei leichten Fällen durchschnittlich 6—12 h. Im allgemeinen erfolgt der Anstieg der Temp. schneller als der Abfall.

Ursache der Fieberanfälle.

Wir wissen durch Golgi, daß jeder Fieberanfall zeitlich der Reifung einer Parasitengeneration entspricht. Das Fieber hört erst

Fig. 46.



Tertiana simplex mit Einzeichnung des jeweiligen Parasitenbefundes.

auf, wenn die große Mehrzahl der jungen Pa. mit der vegetativen Phase der Entwicklung auf oder in den r. Bl. begonnen hat. Das Fieber kann seinen Grund auch nicht darin haben, daß die jungen Merozoiten in die r. Bl. eindringen; denn wir haben den Fieberanfall auch dann, wenn wir einige Stunden vor dem zu erwartenden Fieber Chinin geben. Dieses verhindert, daß die Merozoiten in die r. Bl. eindringen.

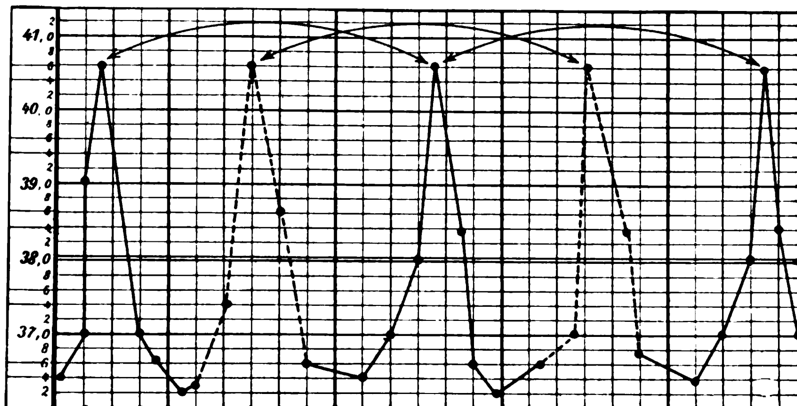
Für die **Erklärung des Fieber**-Paroxysmus kämen überhaupt, soweit sich bis jetzt übersehen läßt, nur 3 Annahmen in Frage.

I. Annahme, daß es, in Analogie mit anderen Infektionskrankheiten, M.-Toxine gibt, welche beim Bersten der Sporulationskörper sich frei ins Plasma ergießen Man könnte dann annehmen, daß die Toxine der vor der Akme sporulierenden Pa. nicht zahlreich genug sind, um eine Reaktion des Körpers hervorzurufen, daß demnach die Toxine, um eine bemerkbare Reaktion des Organismus bewirken zu können, erst einen gewissen Schwellenwert erreicht haben müßten. In den Fällen, bei denen bei Pa.-Trägern die Sporulation ohne Fieberparoxysmus erfolgt, wäre dann eine Giftimmunität anzunehmen. — Leider hat die experimentelle Forschung uns hier bisher im Stich gelassen.

Malariatoxine.

Es ist ja bisher bei den Protozoen, außer bei den Sarkosporidien, bei denen das Sarkozystin als Toxin festgestellt ist, überhaupt noch nicht gelungen, echte Toxine nachzuweisen, wenn auch Beobachtungen bestehen, wonach überhaupt bei den Trypanosomen Toxine anzunehmen sind. Jedenfalls besteht bei ihnen zwischen ihrer Vermehrung (die ohne Hinterlassung von Restkörpern erfolgt) und den Temp.-Steigerungen ein Parallelismus. Aber hier, wie auch bei den Spirochäten, handelt es sich um Organismen, die viel leichter zu isolieren und in größeren Mengen zu erhalten sind als die endoglobulären Malaria-Pa., bei denen wir immer auch gleichzeitig mit der Substanz der umhüllenden r. Bl., mit Pigment und Restkörpern der Pa. zu rechnen haben. Außerdem ist

Fig. 47.



Schema für Tertiana duplicata.

Ein Einzeichnen des jeweiligen Parasitenbefundes in die Kurve ist unterlassen, um die Übersichtlichkeit zu erhalten. Ich füge daher Fig. 48 u. 49 den Blutbefund bei, wie er sich während des Schüttelfrostes und während der Apyrexie bei T. duplicata, also beim Vorhandensein von zwei Parasitengenerationen, ergibt.

das Experimentieren gerade mit Malaria-Pa. schwierig, weil diese sich nicht auf Tiere übertragen lassen, das Material von malariaähnlichen Affen-Pa. spärlich ist, und die Resultate sich auch nicht ohne weiteres ganz auf den Menschen übertragen lassen. Auch die künstliche Weiterentwicklung der Pa. im Reagenzgläschen hat uns hier noch nicht weitergebracht. Bezüglich meiner Resultate bei *Piroplasma canis* verweise ich auf die Literatur über „Kultur der Malariaparasiten“.

MANNABERG ist es jedenfalls nicht gelungen, im Serum M.-Kranker Toxine nachzuweisen, CELLI weder im Serum noch in den r. Bl. Perniziosakranker.

Für die etwaige Gewinnung von M.-Toxinen müßte man auch prinzipiell nur Fälle von Neuerkrankungen aussuchen, bei denen jede Neigung zur Spontanheilung ausgeschlossen ist und nur Blut auffangen, das auf der Höhe des Fieberparoxysmus entnommen worden ist. Das Verhandensein von M.-Toxinen dürfte trotzdem von der Mehrzahl der Forscher angenommen sein.

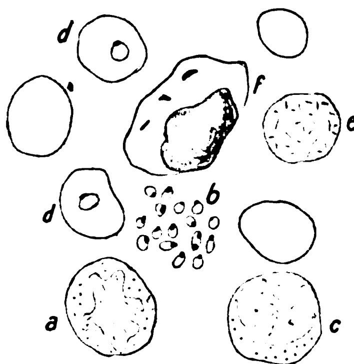
In dem Maße, wie die hypothetischen Toxine unwirksam werden, d. h. in dem Maße, wie eine Bindung der Toxine durch die Körperzellen im Sinne EHRLICH's stattfindet, würde auch der Fieberparoxysmus abklingen.

2. Eine andere Annahme wäre, daß das bei der Sporulation freiwerdende, artfremde Körpereiweiß der Malaria-Pa. (Restkörper) bzw. das beim Zerfall infizierter r. Bl. in die Zirkulation gelangende Eiweiß Fieber erregen könnte.

Wir wissen schon aus Untersuchungen KREHL's und MATHES', daß nach Injektion von Eiweiß (Albumose) die Körpertemp. ansteigen kann, und FRIEDBERGER zeigte dann, daß diese Temperatursteigerung durch Injektion, selbst recht kleiner Eiweißmengen ausgelöst werden kann, wenn man das betreffende Versuchstier 10 Tage und länger vorher durch Injektion derselben Eiweißart sensibilisiert. Nach FRIEDBERGER kann man durch Variation der eingespritzten Dosen verschiedene Fiebertypen hervorbringen. Jedenfalls nimmt FRIEDBERGER an, daß bei allen Infektionskrankheiten schon während der Inkubationszeit dauernd ein Zerfall des körperfremden Eiweißes, der Krankheitserreger, stattfindet und daß, wenn dieser Zerfall einen gewissen Schwellenwert überschreitet, es zu gewissen Temperatursteigerungen kommen kann. Wir könnten das ungezwungen auch auf die M. übertragen.

Vgl. hier auch die Arbeit von ABRAMI, P. u. SENEVET (1919), die die Symptome des M.-Paroxysmus auf die Störung im sog. kolloidalen Gleichgewicht des Blutes (Hämoklasis) infolge der Sporulation und Freiwerdens gewisser Substanzen zurückführten, ferner von MONTEVERDE (1922).

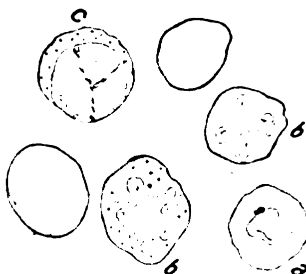
Fig. 48.



Befund bei Schüttelfrost. (Tertiana duplicata.) Schematisch.

a) Halberwachsener Tertian-Pa., welcher nach 24 h zur Sporulation kommen würde.
b) Sporulationskörper. Die freien Merozoiten entfernen sich schon voneinander.
c) Erwachsener Tertian-Pa. Das Pigment beginnt schon, sich strangartig zu ordnen. Teilung in einigen h erfolgend.
d) Bereits endoglobuläre junge Schizonten.
e) Freie Sphäre. (Makrogamet mit stäbchenförmigem Pigment und tiefblau gefärbtem Plasma.)
f) Leukozyt mit einigen Pigmentkörnern. (Die infizierten r. Bl. bei a und c leicht gebläht und mit SCHÜFFNER-Tüpfelung.)

Fig. 49.



Befund bei Apyrexie. (Tertiana duplicata.) Schematisch.

a) Noch unpigmentierter großer Tertianaring.
b) Halberwachsene amöboide Tertian-Pa. mit Pigmentierung (unten SCHÜFFNER-Tüpfelung).
c) Erwachsener Tertiana-Pa. In etwa 6—12 h zur Sporulation kommend. Pigment schon strangartig angeordnet. (SCHÜFFNER'sche Tüpfelung.)

3. Annahme, daß das Malariapigment (Hämatin) Fieber erregte.

Brown (1911) stellte sich alkalisches Hämatin von Kaninchen-, Hunde- und Ochsenblut her, das er Kaninchen in 0,85%iger Kochsalzlösung, enthaltend 1,5 oder 2% Natrium bicarbonicum, einspritzte. Die Temp. der Kaninchen war vorher sorgfältig kontrolliert worden. Er fand im Gegensatz zu Butterfield und Benedict im Verlaufe von 90 Untersuchungen nach diesen Injektionen ein deutliches Frost- und Hitzestadium bei den Kaninchen eintreten.

Wenn Hämatinlösungen mehrere Tage hintereinander eingespritzt wurden, war der Fiebertypus mehr ein unregelmäßig remittierender.

Es handelt sich hier aber doch immerhin um Injektion nicht indifferenter Lösungen. Brown glaubt, daß ganz ähnliche Verhältnisse bei M. vorlägen.

Wir werden wohl der Wahrheit am nächsten kommen, wenn wir annehmen, daß bei den M.-Anfällen es sich sowohl um anaphylaktische, wie um Toxinwirkung handelt, die in Wirksamkeit tritt, wenn ein gewisser Schwellenwert erreicht ist.

Gehen wir nunmehr an die

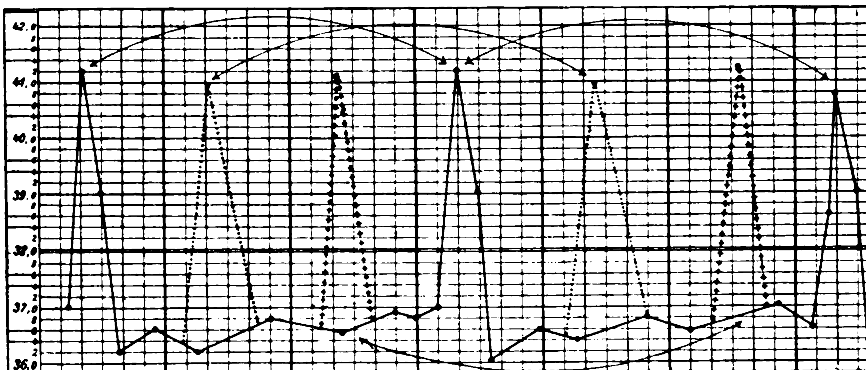
Analyse der verschiedenen Fieberarten,

so werden wir finden, daß alle unregelmäßigen, remittierenden und intermittierenden Fieber sämtlich auf die T., Q. und Perniziosa als Grundformen zurückgeführt werden können.

Zur Vereinfachung der Anschauung halten wir uns zunächst an eine gewöhnliche T.-Neuerkrankung, indem wir gleichzeitig den Gang des Fieberstadiums in genaue Beziehung zum Gange der Entwicklung der Pa. bringen. (Vgl. Fig. 46.)

Bedingung für das Zustandekommen einer richtigen Fieberkurve ist natürlich die regelmäßig in 3- bis höchstens 4stündigen Zwischenräumen erfolgende Temperaturmessung.

Fig. 50.



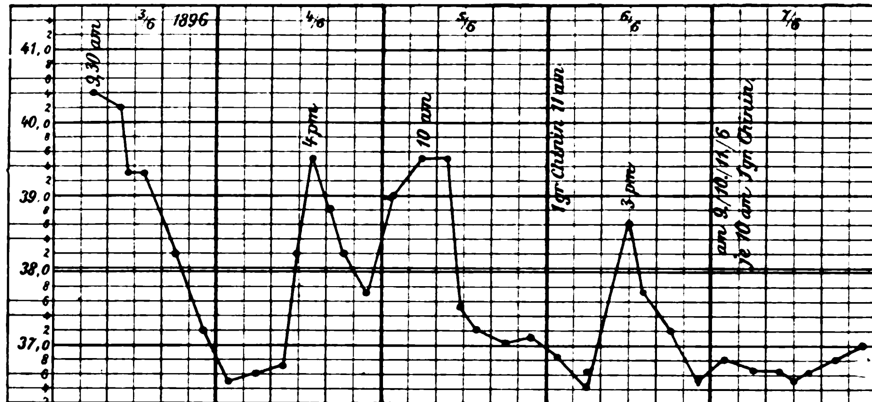
Schema für Quartana duplicata oder triplicata.

Wir sehen dann im Froststadium eine Anzahl von Teilungskörpern der T.-Pa. Im Hitzestadium legen sich die Merozoiten an die r. Bl. an, um allmählich in dieselben einzudringen. Auf der Kurve ist mit Absicht zum Ausdruck gebracht, wie während des Fieberanstieges gleichzeitig freie Merozoiten und bereits endoglobuläre Schizonten bemerkbar sind. Am fieberfreien Tage erfüllen die Schizonten die r. Bl. zur Hälfte bis zu $^3/_4$. Nach 48 h beginnt der neue Anfall. Wir haben also in diesem Falle nur eine Parasitengeneration im Blute. Denken wir uns nun noch eine zweite Pa.-Generation, welche in der Entwicklung von der ersten durch einen Zeitraum von 24 h. getrennt ist, so haben wir eine Quotidiana vor uns, welche in Wirklichkeit eine T. duplicata ist, Fig. 47.

Sind zwei, bzw. drei Pa.-Generationen des Quartana-Pa. im Blute, welche je 24 h voneinander getrennt sind, so haben wir eine Q. duplicata bzw. triplicata vor uns, Fig. 50.

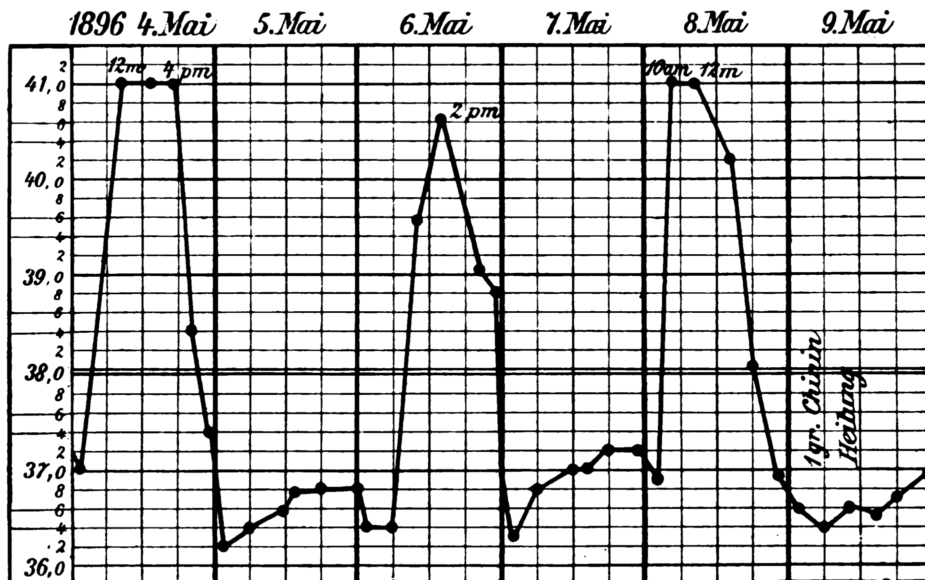
Wenn die Pa. einer Generation aus irgendeinem Grunde in ihrer Entwicklung voneinander getrennt sind, kommt es je nach dem Grade dieser Trennung auch zu

Fig. 51.



Tertiana duplicata. (Die zwei Parasitengenerationen weniger als 24 h voneinander getrennt.) (ZIEMANN.)

Fig. 52.



Tertiana simplex (z. T. mit stumpfen Gipfeln der Kurve). (ZIEMANN.)

unregelmäßigen Fiebern. Diese kommen bei Tertiana meist nur bei Rückfällen, bei Quartana angeblich auch im Anfange vor.

Im allgemeinen zeigen sämtliche Fieber, wenn sie im Anfange auch unregelmäßig gewesen sind, das Bestreben, regelmäßig zu werden und einen intermittierenden Typus aufzuweisen. Man beobachtete das besonders bei künstlichen Infektionen mit dem Tertian- und Quartan-Pa.

Häufig sieht man, daß ein Fiebertypus sich in einen anderen verwandelt, z. B. eine T. simplex in eine duplicata. Der Grund ist in diesem Falle wahrscheinlich

meist der, daß schon von Anfang an zwei Parasitengenerationen im Blute bestanden haben, von denen die eine wegen der geringen Zahl der Pa. anfangs nicht zur mikroskopischen Beobachtung gelangte. Andererseits kann eine T. duplicata sich in eine T. simplex verwandeln, entweder, indem eine Pa.-Generation durch Chinin abgetötet wird, während die zweite am Leben bleibt, oder indem die eine Pa.-Generation allmählich spontan abstirbt. Dieselben Verhältnisse können nun auch bei der Q. und der Perniziosa eintreten. Fälle, in denen von vornherein T. duplicata bzw. Q. duplicata oder triplicata als Neuerkrankung auftrat, bei denen also die Pa. 24 h voneinander in ihrer Entwicklung getrennt sind, könnten wir a priori dadurch erklären, daß die betreffenden Patienten mehrere Tage hintereinander, abends oder in der Nacht, zur selben Stunde von infizierten An. gestochen wurden. (Vgl. aber unten Jancsó.)

Auch brauchen nicht immer die Parasitengenerationen gerade genau je 24 h voneinander getrennt zu sein, wie Fig. 51 beweist.

Wenzel fand, daß der Fieberparoxysmus, mit anderen Worten also die Sporulation der Pa., meist in die h vor und nach Mittag, zwischen 9—4 Uhr, fällt. Ich habe das für die Perniziosa in den Tropen durchaus bestätigen können. Die Zahl der während des Tags einsetzenden Paroxysmen verhielt sich zu den in der Nacht einsetzenden mindestens wie 15:1. Brem fand am Panamakanal die Fieber meist zwischen 8 a. m. und 8 p. m., eintreten, Mannaberg in 91% der Fälle zwischen 10 a. m. und 3 p. m. Zur Erklärung hat man hier schon die Theorie King's herangezogen, wonach das Tageslicht die Sporulation begünstigen sollte, m. E. mit Unrecht.

Da die Infektion fast immer abends oder nachts erfolgt, der Fieberausbruch aber in den Tagesstunden, nicht nach X × 24 Stunden ebenfalls abends oder nachts, ist dieser Unterschied zwischen abends bzw. nachts und den Tagesstunden vielleicht, wenigstens z. T., auf die Zeit zu beziehen, die die Sporozoiten zur Umwandlung in junge Schizonten nötig haben.

Die Verteilung der einzelnen M.-Anfälle je nach den Tageszeiten hatte indes in den experimentellen Fällen Jancsós keinen Zusammenhang, weder mit dem Zeitpunkt der Inokulation, noch mit dem Zeitpunkt der Anfälle der ursprünglichen Blutspender.

Überhaupt war die M., die durch einen oder zwei infizierte An. bei 9 Versuchspersonen Jancsó's entstand, ganz verschieden bezüglich der Schwere der klinischen Erscheinungen. Auch kam es in einem Falle zur Quotidiana, bei anderen zur Duplikata, mit anderen Worten, der infizierte Organismus mußte von entscheidendem Einfluß für die klinische Gestaltung der M. werden.

Auch Stephens, Yorke und Blacklock sahen in 90% die Anfälle zwischen 7 a. m. und 7 p. m., meist gegen 2 p. m. eintreten. (Eine Änderung der Arbeitszeit war von Einfluß auf den Eintritt der Fieber.)

Besonders bei T., schon weniger bei Q., kann auch ein Anteponieren und Postponieren der Fieberanfälle erfolgen, indem aus irgendwelchen Gründen, die wir nach Jancsó im Patienten selber suchen müßten, die Entwicklung der einen Parasitengeneration etwas schneller erfolgt oder sich verlangsamt. Trotz des Anteponierens oder Postponierens kann aber niemals aus einer T. eine Q. oder umgekehrt werden.

Nach Ruge zeichneten sich bei anteponierender T. die Schizonten durch eine eigentümliche Zerrissenheit aus. Die kleinen Ringe hatten einen auffallend kleinen Chromatinkern und waren öfter scharf in ihren Begrenzungen zerrissen. Die ½ bis ⅓ erwachsenen Pa. zeigten auch fadenförmige, hirschgeweihähnliche Ausläufer. Man kann aber diese Formen, die Ruge auch bei normal verlaufender T., wenn auch in geringerer Zahl gefunden hat, zweifellos nicht als charakteristisch für anteponierende T. bezeichnen. Man sieht sie auch während des Fiebers als „Fieberformen".

Wir haben auf diese Weise also eine erhebliche Vereinfachung der scheinbar so komplizierten Fiebertypen herbeigeführt. Vor allem gelingt es bei dieser Art der Betrachtung, durch mikroskopische Beobachtung auch den einzelnen Fieberanfall mit der Entwicklung der Malaria-Pa. in engsten Zusammenhang zu bringen. Wir müssen dabei nur immer im Auge behalten, daß bei der mikroskopischen Beurteilung des Pa.-Befundes und seiner Beziehungen zum Mechanismus des Fiebers die Gameten ja außer acht zu lassen sind. Sonst kann es vorkommen, daß die Gameten für erwachsene Schizonten gehalten werden. Wenn man daher bei einer T. simplex neben halberwachsenen T.-Schizonten erwachsene Gameten findet, so haben wir den nächsten Fieberanfall nicht mehr an demselben Tage, sondern erst am folgenden zu erwarten.

Bei der diagnostischen Verarbeitung der Pa.-Befunde haben wir uns ferner, wie schon angedeutet, vor Augen zu halten, daß die Entwicklung der einzelnen Mitglieder einer Pa.-Generation nicht im mathematischen Sinne eine völlig gleichmäßige ist. Dieselben sind vielmehr in ihrer Entwicklung oft eine mehr oder weniger lange Reihe von h voneinander getrennt, am wenigsten noch bei der Q. Daher erklärt sich auch der gerade bei Q. steile Verlauf der Kurve. Bei T. kann der Gipfel der Kurve schon stumpfer werden, vgl. Fig. 52 und 53.

Würden sämtliche Pa. einer Generation zur selben Minute zur Sporulation kommen, könnte der Paroxysmus so heftig werden, daß der Körper dem Ansturme nicht widerstehen könnte. Es wird nun auch klar, warum wir z. B. bei einer T. duplicata im Frostanfalle fast sämtliche Entwicklungsstadien des Tertiana-Pa. zu sehen bekommen.

Näheres über die Beziehungen der Malaria-Parasiten zum Fieberausbruch.

Die Ansicht GOLGI's, wonach die Heftigkeit der Anfälle im Verhältnis zu der Zahl der Pa. steht, trifft nicht ganz zu, indem es trotz geringen Pa.-Befundes im peripheren Blute zu schwersten Erscheinungen kommen kann; vgl. auch BALLIN (1917). Die Pa. halten sich dann in inneren Organen auf. Ich sah sogar einen Fall

Fig. 53.



Tertiana simplex mit ausnahmsweise stumpfen Gipfeln der Kurve. (Nach NOCHT.)

von Quartana in Italien, bei dem die geringe Zahl der Pa., die doch ihre ganze Entwicklung im peripheren Blute durchmachen, im auffallendsten Mißverhältnis zur Schwere der Symptome stand. Die Disposition der Einzelnen für die Intoxikation durch das M.-Virus spielt dabei auch eine Rolle. Die

Höhe des Fiebers ist ebenfalls nicht im geringsten ein Maßstab für die Schwere des Anfalles. Man kann vielfach bei T. und Q. viel höhere Temperaturen beobachten als bei der Perniziosa. Andererseits kann man auch bei Perniziosa in den Tropen Fiebertemperaturen von 40 und 41° C sehen, während deren sich die Betreffenden des besten subjektiven Wohlseins erfreuen..

Nicht immer ist auch die Reifung einer Pa.-Generation von einem Fieberparoxysmus begleitet.

Zuweilen ist der Grund in der geringen Zahl der Pa. zu suchen, welche nicht genügend Reaktionen des Organismus bewirken. Sodann kann man bei Leuten, welche schon eine Anzahl von Rezidiven durchgemacht haben, nicht selten erhebliche Mengen von Schizonten im Blute beobachten, also wohlverstanden nicht nur Gameten, und es kommt kaum oder gar nicht zu Temperatursteigerungen.

Wir müssen in diesem Falle eine Art Immunität gegen die Wirkungen der Malariatoxine annehmen (Giftfestigkeit). Setzen sich solche Leute einer Erkältung oder sonstigen äußeren Schädigung aus, welche die Resistenz des Organismus herabsetzt, so kann diese Immunität vorübergehend verloren gehen, und wir haben einen neuen Fieberanfall. In nicht so sehr seltenen Fällen kann es ohne geringste Fiebersteigerung aber auch zu den allerschwersten perniziösen Symptomen kommen. Bei einer M. mit schwersten Darmblutungen und äußerst reichlichem Pa.-Befund kam es sogar zu subnormalen Temperaturen. Die Reaktionsfähigkeit des hochgradig geschwächten Organismus war mit anderen Worten erschöpft. Auch in englischen Kolonien ist der Begriff des „low fever" wohl bekannt. THOMSON bringt die Fieberhöhe in direkte Beziehung zu der höchsten Zahl der Schizonten im Blute.

Als niedrigste Zahl, um Fieber zu erzeugen, fand R. Ross bei T. 200—300 Pa. im cmm und bei Perniziosa 600—1300.

L. R. MÜLLER (1921) u. BÖHM (1918, fleißige Arbeit) sahen in Konstantinopel selten Fieber, wenn die Zahl der Pa. unter 10 000 betrug und T.-Steigerung gewöhnlich erst dann, wenn die Zahl der Pa. auf 20 000—30 000 in 1 cmm stieg, BÖHM sah bei einer Zahl unter 3000 überhaupt kein richtiges Fieber, nur l. Temp.-Steigerungen bis 37,8. ZIEMANN fand zur Zeit des höchsten Fiebers meist auch die größte Pa.-Zahl, einige Male noch größere Zahlen allerdings nach dem Fieber. Die größte Pa.-Zahl wurde von ZIEMANN bei einer schweren Perniziosa in Syrien beobachtet (141 000), von BÖHM bei einer schweren T. (130 000)

Die Unmöglichkeit, in 1 cmm peripheren Blutes gerade bei Perniziosa einen Maßstab für die absolute Pa.-Menge zu gewinnen, die sehr verschiedene Reaktionsfähigkeit des Einzelnen, die Häufigkeit von Komplikationen, lassen m. E. allgemein gültige Gesetze für die Beziehungen der Pa.-Zahl zum Fieber überhaupt nicht mit Sicherheit aufstellen.

Kurze Erwähnung verdient noch das sog.

Nachfieber,

welches, nach R. KOCH wenige Tage nach Abklingen des eigentlichen Anfalles bemerkbar wird, und das durch die Resorption des Pigments und der während des Anfalles zugrunde gehenden r. Bl. bedingt sein soll. Durch Ch. wird es nicht beeinflußt. Ich habe mich von dem ständigen Vorkommen dieses Nachfiebers bei sehr energischer Behandlung nicht überzeugen können und es bei den heimischen T.-Fiebern, bei denen man es auch erwarten müßte, vermißt. Möglich, daß manches „Nachfieber" auch bedingt ist durch einige Nachzügler der schwindenden Pa.

Auch GUTMANN & PORAK (1920) beobachteten bei M.-Fällen in Griechenland, Mazedonien, Italien, Nordafrika nach Ablauf des akuten Anfalles rhythmische Temperaturschwankungen, die oft neue Anfälle anzeigen sollten.

Pseudorezidive.

Zuweilen beobachtet man schon 8 Tage nach einem Fieber, trotz sehr energischer Ch.-Therapie (nach R. Ross bis 2 g pro Tag), erneutes Fieber, bei dem es trotz zahlreicher Untersuchungen, auch im dicken Tropfen, nicht gelingt, Pa. festzustellen R. Ross sah das in 6,7 % seiner M.-Fälle. Ross und THOMSON erklären, mit VANDERHOFF, einen Teil dieser Pseudorezidive durch interkurrente Krankheiten, während andere unerklärt blieben. VANDERHOFF denkt besonders an latente Pyelitis, während BATES das zu frühe Aufstehen des Patienten verantwortlich macht, wodurch es zu Rezidiven käme, jedoch mit zu geringem Parasitenbefunde, als daß sie auch im dicken Tropfen entdeckt werden könnten.

F. PLEHN hat noch ein postmalarisches Chininfieber beschrieben, und auch von anderer Seite sind solche Fälle berichtet worden, wo nach Überstehen einer M., jedesmal nach Verabfolgung therapeutischer Ch.-Dosen, ein Fieberanfall erfolgte, ohne daß Pa. im Blute nachweisbar waren (vgl. auch ANTRIC 1919). Ähnliche Fälle beobachtete auch STEUDEL während des Weltkrieges, wenn er am 6. Tage nach der letzten Ch.-Dosis wieder Ch. prophylaktisch gab. Vgl. Lit. unter Epidemiologie. Wir kommen bei dem Kapitel Schwarzwasserfieber hierauf noch zurück.

Mir selbst sind solche Fälle bisher noch nicht zu Gesicht gekommen. Man muß aber an diese Möglichkeit denken, um bei dauernd negativem Blutbefunde nicht nutzlos die Chinindosen zu häufen. Es handelt sich dann vielleicht um abortiv verlaufende Hämoglobinurie, dem Vorläufer von Schwarzwasserfieber, und damit um Reaktionserscheinungen des von Malaria-Pa. noch infizierten bzw. infiziert gewesenen Organismus gegenüber dem Ch.

C. Milztumor bei akuter Malaria.

Die Schwellung der Milz bei akuter Infektion ist bedingt durch die plötzliche Hyperämie und Hyperplasie der Pulpa, ferner durch Ablagerung großer Mengen infizierter r. Bl. bzw. pigmenthaltiger Leukozyten in den dilatierten Sinus.

Der infolge der Milzvergrößerung entstehende Schmerz in der Milzgegend, bzw. das Druckgefühl kann sehr wechselnd sein, ja manchmal ganz fehlen.

Der Milztumor wird bei akuter T. und Q. selten vermißt[1]). Etwas schwieriger ist schon der Nachweis bei Neuerkrankungen der Perniziosa. Auch hier kann aber während des Fieberanfalles erhebliche Schmerzhaftigkeit in der Milzgegend auftreten.

Begünstigt wird die Entstehung des Milztumors bei der an Bindegewebe ärmeren und Pulpa reicheren Milz der Kinder.

Bedeutung der Milz für den Malariker.

Nach BOUFFARD (1909) sollen die Arier am häufigsten, Semiten (Gallas, Somalis und Abessinier) seltener und Neger am seltensten Malariamilzen aufweisen. Indes hängt die Milzschwellung nicht von der Rasse ab, sondern von der Art der Pa. und der Häufigkeit der Infektion. Über die Bedeutung der Milz für den menschlichen Organismus vgl. die hämatologischen Lehrbücher. Vgl. später unter Milzindex.

Für den Malariker gewinnt sie Bedeutung als blutbildendes Organ und als eine Art Blutschwamm, das die Blutzirkulation der Unterleibsorgane regulieren und unter Umständen vielleicht auch antihämolytische und antitoxische Eigenschaften gewinnen kann. Daß die Milz infolge der Blutverlangsamung zu einer Abladestätte des Organismus wird, in der sich auch viel aus zerstörtem Hb. stammendes Eisen findet, ist sicher. Da sich in der Milz Schizonten wie auch Gameten in Menge finden können, während

[1]) MÜHLENS u. KIRSCHBAUM (1924) l. c. sahen aber bei künstlicher Übertragung von M. bei Paralytikern häufig Fehlen von Milztumor.

dieselben im peripheren Blute nicht vorhanden zu sein brauchen, dürfte man die Milz unter gewissen Umständen kaum als ein hemmendes Moment für die Bildung der Pa. betrachten können. Dem scheint aber eine Beobachtung GONDER's und RODENWALDT's zu widersprechen. Dieselben infizierten Affen mit *Plasmodium kochi*, einer dem Tertianparasiten sehr nahe verwandten Art, entmilzten die Tiere und fanden nun eine ungeheure Vermehrung der Pa., so daß sie den betreffenden Parasitenstamm lange Zeit, ohne neue Übertragungen auf andere Tiere, erhalten konnten, während die Pa. unter normalen Umständen bald aus dem peripheren Blute verschwanden. Dasselbe trat bei Entmilzung von Hunden ein, die mit *Babesia canis* infiziert wurden. Hiernach lag der Schluß nahe, daß in der Milz ein die Entwicklung der Pa. beeinflussender Faktor zu vermuten sei. Bei jungen Hunden, die sehr empfänglich für *Piroplasma canis* sind, konnte ich selber nach Entmilzung keine Dauerinfektion erzielen. Die Tiere starben aber nach Entmilzung ausnahmslos unter schwerster Piroplasmose-Hämoglobinurie, was bei nicht entmilzten Tieren durchaus nicht immer der Fall war. Eine spezifische Wirkung der Milz war also auch in diesem Falle anzunehmen, vielleicht in dem Sinne, daß nach der Entmilzung keine Hemmung von Hämolysinbildung mehr stattfand.

Zu ähnlichen Resultaten wie GONDER und RODENWALDT kamen BLANCHARD und LANGERON, die bei vier entmilzten Affen, infiziert durch *Plasmodium cynomolgi*, bei zweien akute Verschlimmerung und Parasitenvermehrung sahen, während bei zwei anderen die Infektion chronisch verlief. Die Zahl der Merozoiten stieg bei den entmilzten Affen auf das Doppelte, von 8 auf 16. In einem anderen Falle hatte die Milzentfernung vor der Infektion keinen Einfluß auf den weiteren Verlauf — ebenso nicht, nach BOUILLEZ, bei zwei empfänglichen Affen.

SAIGOLS, zitiert nach GONDER und RODENWALDT, sah auch bei einem Menschen mit angeborenem Milzmangel tödlichen Verlauf der Malaria.

In diesem Zusammenhange sei erwähnt, daß NASWITIS beträchtliche Vermehrung der r. Bl. bei einem Hunde beobachtete, dem Blut entnommen, defibriniert, gefrierenlassen und wiederum aufgetaut wurde, und bei dem dann nach 3stündigem Stehen nach Erwärmung auf Körpertemperatur das Blut teils intravenös, teils subkutan reinjiziert wurde. Dieses blieb aus, wenn 5 Tage vorher die Milz exstirpiert wurde.

NOCHT und WERNER beobachteten gerade in chininresistenten Fällen sowie in einer Anzahl sehr schwerer Fälle geringe Schwellung der Milz, sehr erhebliche bei weniger schwer Erkrankten. R. KOCH sagte direkt, daß eine große Milz als ein Zeichen relativer Immunität aufzufassen sei.

Immerhin sind über diesen sehr wichtigen Punkt noch weitere Untersuchungen nötig. Ich persönlich habe jedenfalls zuweilen auch bei schwerer chronischer, nicht oder ungenügend behandelter Perniziosa auch erheblichen Milztumor gesehen, allerdings nie in den Graden wie bei chronischer Tertiana; vgl. bei chron. Malaria unten. (Vgl. auch VON NEERGARD unter Epidemiologie.)

Zerstörung der r. Bl. und der Parasiten in Milz und Leber.

Daß in der Milz Hämolyse von r. Bl. stattfindet, wissen wir aus der Hämatologie. Vgl. auch CRESPIN u. BEGUET.

LINTWAREW fand in der Milz, aber auch in den Kapillaren in der Peripherie der Leberläppchen, große Zellen (Erythrophagen), die schon in der Norm r. Bl. verzehrten, besonders aber bei anämischen Prozessen, wie bei Morbus banti und Splenomegalie. Die mit ihrem Inhalt zugrundegehenden Erythrophagen sollten dann Toxine erzeugen und dadurch auch auf das Lebergewebe einen Reiz ausüben. Wie weit das auch bei Malariaanämie zuträfe, wäre erst noch zu untersuchen.

Theoretisch wichtig ist, daß BONOME nach Injektion spezifisch hämolytischer Sera bei Versuchstieren ebenfalls einen Milztumor mit Bildung reichlicher Makrophagen und späterer Neubildung von Bindegewebe erzielen konnte.

Allmählich erst erschöpfte sich die Reaktionsfähigkeit des Organismus, wenn die Injektionen mehrfach wiederholt wurden. Jedenfalls will BONOME infolge dieser Injektionen gesteigerte erythrolytische Tätigkeit der Milz beobachtet haben.

Nach HELLY (1918) war auch für die M.-Pa. die Milz, in zweiter Linie auch die Leber die Grabstätte.

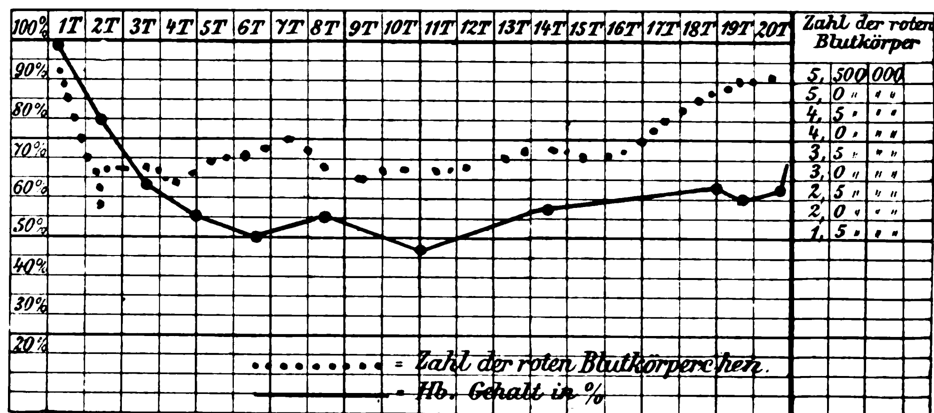
Näheres über Blutveränderungen bei Malaria.

1. Verminderung der roten Blutkörperchen.

Wir deuteten schon an, daß bei jedem Anfalle eine Anzahl von r. Bl. vernichtet wird, und erwähnten auch die Fehlerquellen, welche sich infolge der ungleichen Verteilung des Blutes im peripheren Kreislauf ergeben. Bei starkem, unstillbarem Erbrechen sowie bei Diarrhöen findet zweifellos eine Eindickung des Blutes statt, und wir würden ohne Berücksichtigung dieser Momente bei der Zählung zu ganz falschen Resultaten kommen können. Am besten bestimmt man daher die Zahl der r. Bl. während der Apyrexie. Bei den schweren Formen der Perniziosa kann der Verlust während eines einzigen Anfalles, der allerdings 48 und mehr h betragen kann, bis $1\frac{1}{2}$—2 Millionen im cmm betragen.

TÜRK fand bei Perniziosa innerhalb von 3 Tagen einen Verlust von 1 Million r. Bl., MANNABERG in zwei Fällen im Verlauf von 2—4 Tagen einen solchen von 1—$1\frac{1}{2}$ Millionen, KELSCH in 4 Tagen einen von 2 Millionen, DIONISI in 3—4 Tagen einen von 2 Millionen, in 24 h von 1 Million. Zu ähnlichen Resultaten kam ROGERS. Zuweilen besteht scheinbar ein großes Mißverhältnis zwischen der Zahl der infizierten r. Bl. im peripheren Kreislauf und der überhaupt untergegangenen.

Fig. 54.



Ersatz der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins nach einer Perniziosa (Neuerkrankung).

Die Vernichtung der r. Bl. erfolgt auch sehr verschieden, je nachdem es sich um Neuerkrankungen oder Rezidive handelt. Sie ist bei Rezidiven meist erheblich geringer.

Ja es kommt vor, daß die Zahl der r. Bl. bei Rezidiven überhaupt nicht mehr sinkt. Diese Erscheinung ist so zu erklären, daß während der Rezidive sich mehr langlebige Gameten in den r. Bl. entwickeln und weniger Schizonten, vor allem auch voraussichtlich weniger Toxine. Das Knochenmark hat daher Zeit, für Ersatz der zerstörten r. Bl. zu sorgen.

Darauf ist es m. E. auch zurückzuführen, wenn BÖHM (l. c.), der in einem Etappenlazarett der Türkei wohl nur mit Rezidiven zu tun hatte, auch in den schwersten Perniziosafällen nicht unter 3 Millionen r. Bl. fand.

Während eines Fieberanfalles, während dessen nur die Jugendformen der Malaria-Pa. in den r. Bl. zu sehen sind, kann vielleicht ein großer Teil der letzteren durch recht energisch einsetzende Therapie noch gerettet werden. Auch Alter, Rasse, eintretende relative Immunität gegen Malaria, möglicherweise der r. Bl. selber oder des ganzen Organismus, und die Konstitution spielen dabei eine Rolle. Bekannt ist die Tatsache, daß man auch bei Hunden, bei denen Versuche mit Pyrodinvergiftung stattfanden, schließlich immer größere Mengen anwenden muß, um schädliche Wirkungen zu erzielen.

Der tiefste Abfall in der Zahl der r. Bl. erfolgt gewöhnlich erst einige Zeit nach dem Fieberanfall, da dann erst die nur geschädigten, nicht infiziert gewesenen Erythrozyten zugrunde gehen.

Der Ersatz der r. Bl. erfolgt bei den gewöhnlichen Fiebern der T. und Q. bei entsprechender Therapie meist sehr schnell, gewöhnlich schwieriger und langsamer bei den schweren Formen der Perniziosa. Auch hier sind relative Immunität, Rasse, Alter und Konstitution von mitbestimmendem Einfluß.

Im allgemeinen findet der Ersatz nach Neuerkrankungen meist schneller statt als nach Rezidiven bei chronischer M. Bekanntlich ist auch die Neubildung des Blutes nach größeren mechanischen Blutverlusten eine viel kräftigere als nach ständig sich wiederholenden kleineren, wie sie z. B. bei Ankylostomiasis gegeben ist.

2. Verminderung des Hämoglobins.

In Übereinstimmung mit dem Obigen steht, daß bei den gewöhnlichen Neuerkrankungen an T., Q. und bis zu einem gewissen Grade selbst an leichter Perniziosa ein direktes Verhältnis zwischen Schwund des Hb. und Absterben der r. Bl. besteht. Indes, der Ersatz des Hb. hält nicht gleichen Schritt mit dem schnelleren Ersatz der verlorengegangenen r. Bl., so daß durchschnittlich bei den Perniziosen, die hier besonders in Frage kommen, einige Tage nach dem letzten Fieber ein Mißverhältnis zwischen beiden bestehen wird (vgl. Fig. 54).

In Zusammenhang mit dem schnellen Zerfall der r. Bl. und dem Freiwerden des Hb. steht auch die Mehrerzeugung von Galle, welche in der Leber aus dem Hb. gebildet wird.

3. Verringerung des spezifischen Gewichts des Blutes

wird sich bei Malariaanämie natürlich bald bemerkbar machen, ebenso die Verringerung des Eisengehalts. (Vgl. unter Untersuchungs-Methoden.)

4. Die Verringerung des Eiweißgehaltes des Blutes

hat seinen Grund darin, daß sich die r. Bl. vermindern und daß das Serum wasserreicher wird. Es tritt dann der Zustand der Hydrämie ein.

Sache weiterer Untersuchungen wird es sein müssen, festzustellen, ob das Blutplasma auch bei M. eine Zunahme des Globulins und beträchtliche Abnahme des Albumins erfährt, wie es M. Mayer im Hamburger Tropeninstitut bei der Tsetseinfektion des Hundes gefunden. Der Eiweißquotient, d. h. das Verhältnis des Gesamtglobulins (des Fibrinogen plus Globulin) zum Albumin, welches unter normalen Verhältnissen von 1:1,5 bis 1:1,9 schwankt, sank bei den Versuchen von M. Mayer bis unter 1:1.

5. Veränderung der Isotonie der roten Blutkörperchen und des osmotischen Druckes.

(Vgl. Untersuchungsmethoden.)

Nach Crespin und Béguet ist die Resistenz der r. Bl. bei M. allgemein herabgesetzt. Dieselbe nähme aber, im Gegensatz zu den Befunden von Garin u. Girard (1917) während des

Schüttelfrostes und des eigentlichen Fieberanfalles zu, um nach dem Anfall wieder abzufallen, bis der neue Anfall beginnt. CRESPIN und BÉGUET fassen dieses Verhalten als eine Selbsthilfe des Organismus auf, der sich gerade während des Anfalls gegen Blutzerfall zu schützen suche. (Die Befunde VINCENT's und DOPTER's, die in vivo nach Ch. Hämolyse sahen, konnten sie nicht bestätigen.) NETTER (1917) fand die Resistenz bei Perniziosa noch ausgesprochener als bei gewöhnlicher T., ferner mehr bei frischen als bei chron. Fällen. Unter 118 Fällen von (sekundärer) M. will DUPÉRIÉ und OBRENOVITCH in 58% der Fälle eine Verminderung der Resistenz, in 42 normale oder übernormale Resistenz gefunden haben. Die Resistenzverminderung fand sich angeblich am stärksten bei Mischinfektion von T. und Perniziosa.

Zu negativen Resultaten kamen NOCHT, WERNER und MARCANDIER bei M. und Schwarzwasserfieber, Verfasser bisher auch bezüglich gewöhnlicher Fälle von M., während er in 2 Fällen mit ausgesprochener Disposition zu Schwarzwasserfieber auch deutliche Resistenzverminderung beobachtete, dagegen in den betreffenden Fällen nicht mehr nach Ausbruch des Schw. Jedenfalls müßten die Untersuchungen noch auf weiterer und vor allem auf kritischer Grundlage wiederholt werden, unter strenger Einteilung der Versuche, je nach den einzelnen Fieberstadien, ferner unter Berücksichtigung, ob es sich um Neuerkrankungen oder Rezidive handelt, und vor allem, ob das Blutbild normalen, regenerativen, degenerativen oder gemischt regenerativ-degenerativen Charakter zeigt. Betr. Literatur und Technik vgl. auch AYALA.[1])

Nach NETTER sollen große Ch.-Dosen im Beginn des Anfalles gegeben, die Resistenz vorübergehend noch erhöhen. NETTER empfiehlt daher auch in Zwischenräumen zwischen den Anfällen antihämolytische Mittel.

Vielleicht gewinnt für die Frage der Isotonieänderung der r. Bl. die Tatsache noch einmal praktische Bedeutung, daß die r. Bl. für die elektropositiven K- und Na-Ionen der Alkalisalze undurchlässig sind, dagegen durchlässig für die elektronegativen Säureionen (CO_3.Cl.NO_3.SO_4), daß diese Ionen aber nur eindringen können bei gleichzeitigem Austritt gleichwertiger Ionen aus den r. Bl. (vgl. Lehrbücher der Physiologie, sowie die Befunde MC GILCHRIST's über saure hämolytische Chininsalze).

6. Der Komplementgehalt des Malariablutes

soll nach RADOSAVLJEVIC (1923) geringer sein als im normalen Blute und beträchtlich geringer als bei anderen infektiösen Erkrankungen. Vgl. später DE RAADT unter „Schwarzwasserfieber".

7. Hämolysinbildung bei Malaria.

Wie schon erwähnt, führte das Mißverhältnis zwischen der Zahl der Pa. und der wirklich untergehenden r. Bl. schon früh zur Annahme toxisch wirkender Stoffe, besonders von Hämolysinen. Bei einigen Protozoenerkrankungen, z. B. bei Balantidium coli und bei Trypanosomen glaubt man ja bereits Hämolysine nachgewiesen zu haben.

Nach LAVERAN (1908) hat das Serum der Schwarzwasserfieberkranken oder anderer M.-Kranker weder autolytische noch isolytische Wirkung auf die r. Bl. Wässeriger Extrakt von M.-Blut wäre häufig autolytisch, aber das Hämolysin dieses Extraktes ist nach LAVERAN nicht spezifisch. Der wässerige Extrakt des Blutes von Nicht-Malarikern konnte dieselben Eigenschaften aufweisen. DE BLASI dagegen konnte, wenn er das Serum von Malarikern mit 0,9 NaCl-Lösung verdünnte und auf 55 bis 70° C erwärmte, in fast der Hälfte der Fälle Hämolysinbildung feststellen und zwar:

10mal bei 13 Fällen gewöhnlicher T. (am häufigsten),

2mal bei 4 Fällen gewöhnlicher Q., wobei es gleichgültig war, ob N.- oder Rezidiverkrankung vorlag,

---

[1]) Vgl. ferner 1923. GARIN, CH., Revue pratique Malad. des pays chauds, June, der in einer Höhe von 1000 m bei Malarikern die Resistenz des r. Bl. etwas vermehrt fand.

11mal bei 23 Fällen Perniziosa (Neuerkrankung),

wenigstens bei Entnahme des Blutes während des Anfalles oder kurz vorher oder nachher, niemals bei Perniziosarezidiven (20 Fällen). In allen Fällen hatte Chininisierung auf die Erscheinung keinen Einfluß. De Blasi und Verdozzi trennen die betreffenden Hämolysine von den thermolabilen Hämolysinen.

Zola empfahl auf Grund der Versuche de Blasi's und nach dem Vorgange von Rossi, das Serum von chronisch M.-Kranken im Gefrierraum ½ Stunde lang in Berührung mit gewaschenen r. Bl. vom Schaf stehen zu lassen. Derart nach Rossi vorbehandeltes Serum soll eine spezifische Hämolyse der r. Bl. bei M. bedingen, wenn die Infektion eine starke ist, während Serum von Leuten mit anderen Erkrankungen diese Hämolyse nicht bewirkte.

Frassetto (1914) konnte unter Anwendung der de Blasi'schen Methode keine Autolysine im Serum von 15 Malarikern, deren Erkrankungen diese Hämolyse nicht bewirkte, finden, weder bei Nichtverdünnung noch bei Verdünnung des Serum von 1:5, auch nicht bei Erwärmung des Serums auf 55 bzw. 70° C. Nur in einem Fall von chronischer M.-Kachexie zeigten sich schwache Autolysine. Dagegen zeigte der wässerige Extrakt von M.-Blut, im Gegensatz zu Nichtmalariablut, deutliche autolytische Reaktion, besonders in chronischen Fällen (vgl Zola, Trop. Dis. Bull. Vol. 2, S. 560).

Auch Crespin und Béguet fanden in 20 Fällen nur zweimal Autolysine. Allerdings berücksichtigten sie nur die Fälle, in denen die Hämolyse sofort und stark auftrat.

Simpson (1912) fand ebenfalls Hämolysine in den Fieber- und fieberfreien Perioden, aber nur in 7 von 100 Fällen und auch dies in 2 Fällen nur sehr schwach, allerdings ohne, wie de Blasi, das Serum zu erhitzen. Wie de Blasi fand er positiven Befund noch am ehesten bei T. (4mal). Simpson faßt im übrigen die bei M. eintretende Hämolyse nur als einen abgeschwächten Grad der bei Schwarzwasserfieber zu beobachtenden auf.

Zum Schluß sei noch Casagrandi erwähnt, der im Malariablut Antihämolysine annimmt, die die Wirkung der Hämolysine aufheben sollten. Vgl. auch Cocco und Civalleri (1921).

Letzterer will antihämolytische Stoffe im Serum von M.-Kranken, die die Resistenz gegen Kochsalzbildung erhöhten, bei länger bestehender Infektion (nicht während der Anfälle) und meist bei T., seltener bei Perniziosa (bisher noch nie bei Q.) gefunden haben! Bisher m. W. ohne Bestätigung.

In Summa, die Frage der Hämolysinbildung ist immer noch nicht endgültig gelöst, und wir werden sie erneut unter besonderer Berücksichtigung der in den einzelnen Fällen sich findenden Blutbilder zu prüfen haben. Wir kommen hierauf bei dem Kapitel „Schwarzwasserfieber" noch zurück. Betr. Hämagglutinine vgl. später unter Immunität und Diagnose.

8. Reaktion des Blutes bei Malaria.

Man bestimmt die Reaktion, wie die Reaktion aller Flüssigkeiten, neuerdings durch den Gehalt an Wasserstoffionen, die saure Reaktion bewirken. Nach L. Michaelis ändern sich bei den meisten von ihm studierten Krankheiten die Wasserstoffionen des Blutes nicht, wohl aus dem Grunde, weil eine stete Regeneration des Blutes vor sich geht. Eine andere Frage dürfte aber sein, ob dies auch bei schwerer Schädigung des hämopoetischen Apparates der Fall ist, wie z. B. bei Perniziosa und Schwarzwasserfieber. Untersuchungen darüber wären angebracht.

Man hatte bei Nagana- und Durineinfektion bei Hunden eine Zunahme der Azidität gefunden. Auch Nierenstein konnte eine Erhöhung der Azidität des Blutserums feststellen, wenn er das Serum und den veraschten Blutkuchen getrennt untersuchte. Er führt dies hauptsächlich auf eine Vermehrung der Aminosäuren zurück.

9. Lipämie, Lipoide und Cholesterin-Gehalt.

Auf Lipämie des Blutes, bei der kleine, lichtbrechende, durch Osmiumsäure färbbare Fetttröpfchen im Blute auftreten, und die von Martin Mayer bei Mal de Caderas-Infektion der

Hunde und von DURHAM bei Naganainfektion junger Katzen festgestellt wurde, ist bis jetzt bei M. noch nicht untersucht worden, auch nicht auf den Gehalt an Lipoiden und Cholesterin. CRESPIN und BÉGUET glauben allerdings in einem Falle von M. eine gesteigerte Produktion von Lipoiden bemerkt zu haben, deren hämolytische Wirkung ja bekannt ist, aber sie können es noch nicht beweisen.

Anhangsweise sei noch erwähnt die etwaige Bedeutung der

10. Blutfermente bei Malaria.

Wir unterscheiden bekanntlich im Blute vier Arten von Fermenten: a) Kohlehydrat-, b) Fett-, c) Nuklein- und d) Eiweißspaltende Fermente.

Wir haben die betr. ad b und d bereits kurz gestreift. Nach ABDERHALDEN kommen im Serum des normalen Tieres keine proteolytischen Fermente vor. Dieselben scheinen nach den bisherigen Untersuchungen nur an die Leukozyten gebunden zu sein. (Von v. ROQUES allerdings nicht zugegeben.) Bei pathologischen Verhältnissen kann aber das Plasma bzw. Serum spaltende Eigenschaften gewinnen, wenn man dem Tiere parenteral artfremdes Eiweiß injiziert. Eine Übertragung dieser Anschauung auf Protozoen wie Malaria-Pa., die ja auch artfremdes Eiweiß in den Körper hineinbringen, hat aber m. W. noch nicht stattgefunden.

11. Die Gerinnungsfähigkeit

des Blutes zeigte sich nach LEGER (l. c.) bei T. nicht verändert, dagegen vermehrt bei Perniziosa, was Verf. als allgemeine Regel nicht anerkennen kann. Über die Senkungsgeschwindigkeit der r. Bl. bei M. vgl. weiteres unter Kap. XXVI B. i.

Zusammenfassung über die allgemeine Pathologie bei Malaria.

Nach den bisher geschilderten Symptomen haben wir bei der Malaria das Bild einer mehr oder weniger schweren sekundären Anämie vor uns, wie sie auch durch eine Reihe von anderen Schädigungen bedingt sein kann. Was den Blutbefund bei dieser M.-Anämie aber von dem der gewöhnlichen sekundären Anämie meistens unterscheidet, sind: 1. die bei Rezidiven vorkommenden Pa., 2. die pigmenthaltigen Leukozyten, 3. das Vorhandensein einer gewissen Leukopenie mit relativer Vermehrung der Monozyten, meist auch der Lymphozyten und Verschiebung des Blutbildes nach links.

XI. Allgemeine Pathologie der chronischen Malariainfektion (und der Malariakachexie).

Wenden wir uns nun zu der mildesten Form der chronischen Malaria, zu der

A. latenten Malaria.

Man hat darunter im klinischen Sinne einen Zustand zu verstehen, bei dem die Malariakeime keine äußerlich sichtbaren Erscheinungen machen, so daß weder Fieber auftritt noch eine sich klinisch bemerkbar machende Anämie.

Man kann nun, je nachdem es überhaupt noch zu keinem Fieberanfall oder bereits zu solchem gekommen ist, das Latenzstadium entweder als ein sehr verlängertes Inkubationsstadium auffassen oder als eine äußerst milde und chronisch verlaufende Malariainfektion, während deren der Organismus stets Zeit hat, sich von den Schädigungen

der Malariakeime zu erholen. Bei der ersteren Definition fällt das primäre Latenzstadium ganz mit dem Inkubationsstadium der M. (vgl. dieses) zusammen. Dasselbe ist, wie wir schon lange wissen, verschieden je nach der Art der injizierten Malariakeime, der vielleicht geübten Chininprophylaxe und der Resistenz des Individuums.

Es kommen zweifellos Fälle vor, wo erst monatelang nach dem Verlassen einer Malariagegend die Infektion zum Ausbruch kommt, ohne daß die Möglichkeit einer Neuinfektion mittlerweile bestanden hat, besonders wenn Chininprophylaxe nicht genügend stark bzw. nicht lange genug ausgeübt wurde. (vgl. auch CREMONESE [1921] unter Immunität). Bei irgendeiner Schädlichkeit, sei es Erkältung, Ärger, Diätfehler, Überanstrengung usw. werden dann die Betreffenden im besten Wohlsein plötzlich von einem Malariaanfall überrascht.

Es handelte sich dann um das Zustandekommen eines, wenn auch labilen Gleichgewichts zwischen den Immunkräften und den Parasiten.

Solche Fälle beobachtete V. während des Weltkrieges, ebenso ALEXANDER (1918) häufig, (mit 6—10monatiger Latenzperiode und zahlreichen Gameten schon beim ersten Fieber). Vgl. VI u. VII E., GHIRON 1919,

In ähnlichem Sinne kann man auch von einem sekundären Latenzstadium sprechen, wenn erst eine Anzahl von Monaten nach einer akuten Infektion bei völligem Wohlbefinden wieder ein neuer Anfall erfolgt.

Der Pa.-Befund kann bis vor dem neuen Fieberanfall ein negativer sein, und nur das gelegentliche Auftreten von pigmenthaltigen Leukozyten, vor allem aber die Neutropenie mit relativer Vermehrung der Monozyten und eine leichte Verschiebung nach links beweist, daß das Feuer unter der Asche glimmt[1]). Wir können dann auch von einer „inaktiven" M. sprechen. Oder er ist ein positiver, indem entweder Gameten allein oder gemischt mit Schizonten bzw. auch Schizonten allein, sich finden. Wir haben dann die sog. „Pa.-Träger" vor uns, wie wir sie besonders noch bei den Kindern der Eingeborenen kennen lernen werden. Wir können dann von einer „aktiven" fieberlosen M. sprechen, im Gegensatz zu der aktiven fieberhaften[1]).

DARLING fand am Panama unter 34 Pa.-Trägern nur acht mit Gameten. Schizonten wurden auch von MÜHLENS und Verf. in den Marschen bei Wilhelmshaven bei chronisch infizierten Schulkindern gefunden. Vgl. auch SIMONS (l. c.).

STEPHENS und CHRISTOPHERS fanden unter 86 scheinbar völlig gesunden europäischen Soldaten in Mian Mir 19 Pa.-Träger, ebenso JAMES 1909 in Ferozepore unter 221 scheinbar gesunden Europäern 25, BAELDE in Holland unter 124 aus den Kolonien heimkehrenden Offizieren usw. 16, und zwar 10 mit T.-, 6 mit Perniziosa-Pa., die in 14 Fällen überhaupt keine Beschwerden verursachten. In Aserbeidschan entfielen nach SDRODOWSKI und LINDTROP die meisten Pa.-Träger auf Q.

Beherbergen solche Pa.-Träger hauptsächlich Gameten und, wie in einem Falle von BASS, in geradezu ungeheurer Menge, können sie eine große Gefahr für die Weiterverbreitung der M. werden. BASS fand sogar nur in 55,09% seiner Pa.-Träger eine positive M.-Anamnese. South m. Jo. Bd. 12. N. 8.

Näheres Verhalten der Parasiten zwischen den Rückfällen.

ROSS und THOMSON untersuchten 1 Fall von Q., 8 von T., 24 von Perniziosa, ohne nachhaltig Ch. nach dem Fieber zu geben, wobei sie die Apyrexie-Tage während der M.-Erkrankung natürlich mit als Fiebertage rechneten.

---

[1]) Vgl. auch MAYER (1915), CHAMBERLAIN (1914). ARTHUR MAYER (1920) möchte statt der „aktiven fieberhaften und aktiven fieberlosen Form" lieber sprechen von aktiver und inaktiver M. Zu dieser inaktiven Form gehöre die latente M. und zu einer zweiten Gruppe, die völlig von der latenten M. zu trennen wäre, die der gesunden Pa.-Träger.

Ross fand nun Pa. auch in der Zeit zwischen den Rückfällen, wenn auch bedeutend weniger als an den Fiebertagen.

Ich selbst habe bereits 1896 (vgl. Literatur über Pa.) dargetan, daß man noch vor dem Anfall Pa. im Blut nachweisen kann. Es gäbe daher die Ross'sche Beobachtung eine Bestätigung meiner damaligen Aussage. Ross macht mit Recht aus dem Umstand, daß die Pa. während der Rückfälle nicht aus dem Blute verschwinden, geltend, daß dies auch die Annahme einer Parthenogenese zur Erklärung für die Rückfälle überflüssig macht.

Zu dem Begriff der chronischen M. gehört dagegen, daß die M. aus irgendwelchem Grunde, sei es infolge von besonderer Disposition, sei es infolge ungenügender Behandlung immer wieder rezidiviert, und daß infolge dieser wiederholten Schädigungen des Körpers eine mehr oder weniger tiefgehende Veränderung einzelner Organsysteme, besonders des Blutes, eintritt.

B. Chronische Malaria im engeren Sinne.

Ehe wir weitergehen, betrachten wir nun zunächst die

Rückfälle und Rezidive.

Verf. selbst trennte früher, was jetzt noch die meisten tun, Rückfälle und Rezidive voneinander und verstand unter Rückfällen solche Fälle, wo einige Tage nach erfolgter Entfieberung bei Neuerkranktgewesenen ein neuer Anfall erfolgt. Es handelt sich dann immer um Fälle, wo die Abtötung der Schizonten durch Chinin nicht energisch erfolgt ist. Eine vielhundertfache Erfahrung hat gezeigt, daß bei sehr energischer Behandlung der Erstlingsfieber die Gefahr der Rückfälle eine relativ geringe ist.

Diese Rückfälle entsprachen den „rechutes" LAVERAN's und MARCHOUXS. Unter Rezidiven verstand ich die nach relativer Ausheilung der M. noch nach Monaten und Jahren auftretenden Anfälle, die dem Auskeimen der Dauerformen der Malaria-Pa. ihren Ursprung verdanken sollten.

Ich verweise auf Abschnitt „Parasiten", wo dargelegt ist, daß unseres Erachtens weder die „Parthenogenese" GRASSI's und SCHAUDINN's, noch die aus der angeblichen Konjugation zweier Pa. entstehenden „Dauerformen" die Rezidive erklären könnten. Ich fasse daher Rückfälle und Rezidive ätiologisch zusammen, als nur zeitlich sich unterscheidend. Beide sind, meines Erachtens, eben auf das Fortbestehen chininfester bzw. -resistenter Schizonten zurückzuführen. Die Auffassung E. SERGENTS (1922) der unter „Rezidiv" das Auftreten einer neuen Infektion versteht, ist m. E. unrichtig. Man spreche in solchen Fällen logischer von „Neuinfektion".

Auslösende Ursachen der Rezidive (vgl. auch Kap. XXVI, B.)

können alle möglichen, die Resistenz des Organismus schädigenden Momente sein, also neue Krankheiten, Erkältungen, Aufregungen, Entbehrungen, plötzliche Anstrengungen, ungewohnte Hitze, Kälte usw. (Vgl. auch unter Trauma und Provokationsmitteln.)

Nach KISSKALT (1917) wären die M.-Rezidive, die er besonders im Frühling bis Juli ansteigen und im Oktober abfallen sah, ausgelöst durch die Wirkung des Sonnenlichtes, nach B. APPEL (1917) durch barometrische Druckschwankungen, nach A. besonders bei fallendem Druck.

In Kamerun zeigte sich, daß gerade diejenigen Stationen des Hinterlandes, die, hochgelegen, zum Teil europäisches Klima aufweisen, den größten Zugang an Rezidiven bei farbigen Soldaten

aufwiesen (Med. Jahresberichte der deutschen Schutzgebiete). Der Grund ist in den häufigen Abkühlungen der dortigen Hochländer zu suchen.

Fuchs-Wolfring (1913) beobachtete einen Rückfall nach Tuberkulinreaktion 3 Jahre nach Verlassen der malariainfizierten Gegend, nachdem der Patient 12 Jahre fieberfrei gewesen war, v. Dziembowski (1915) (nach 2 Jahren) nach einer Typhusschutzimpfung.

Ich selber sah dreimal in Berlin 2—3 Tage nach einer Bandwurmkur bei Europäern tropische M. rezidivieren, Schittenhelm u. Schlecht (1918), Munk schon nach einer Eisenbahnfahrt (Kap. VII).

Die Dauer der Intervalle

zwischen den schnell einander folgenden Rezidiven beträgt nach Bruns meist 9 Tage oder ein Multiplum, nach Mariotti-Bianchi bei T. simplex zwischen 5 und 18 Tagen, nach Caccini etwa 14—21, bei Perniziosa zwischen 5 und 21 Tagen, besonders aber zwischen 5 und 9 Tage, nach Carduzzi 7 Tage. Bei westafrikanischer Perniziosa betragen die Intervalle für Rezidive bei ungenügender oder Nichtbehandlung durchschnittlich 9—12 Tage, entsprechen also ziemlich dem Inkubationsstadium (vgl. dieses).

Die Annahme Biedl's, wonach die Rezidive durch Reifung der Gameten zu erklären wären, die bei T. nach 11 resp. 2 × 11 und 3 × 11 Tagen erfolgte, bei Perniziosa nach 7—9 Tagen oder einem Multiplum, entbehrt noch durchaus der Bestätigung. (Während der Fieberanfälle fände nach B. zunehmende Verminderung der Schizonten statt, bis nach 4—5 Generationen — bei genügender Verminderung der Schizonten — die Anfälle spontan aufhörten, für immer, wenn neben den Schizonten auch die Gameten verschwinden. Tatsache ist allerdings, daß vor den Rückfällen die Gameten meist an Zahl zurückgehen.)

Die Fälle von regelmäßig wiederkehrender, sog. Septana, Nonana bzw. Sextana, Oktana sind wohl als einfache Rückfälle bzw. Rezidive zu betrachten, die zufällig eine Zeitlang in regelmäßigen Zwischenräumen wiederkehrten.

Mindestens der allergrößte Teil von sogenannter Quintana wird nicht als M., sondern als echte Febris quintana (vgl. unter Diff.-Diagnose) zu bezeichnen sein.

Nach Casagrandi und de Blasi sollte Q. in Italien am häufigsten, in etwa 56 %, T. in 49 %, Perniziosa in 23 % der Fälle rezidivieren.

Zweifellos sind die Verhältnisse, je nach Energie der Behandlung, Verschiedenheit des Komforts, der Örtlichkeit usw., in den einzelnen Ländern recht verschieden, so daß derartige bestimmte Zahlen nur lokale Bedeutung haben dürften. Daß Q. ebenfalls leicht rezidiviert, ist bei dem dichten, schwer beeinflußbaren Plasmaleibe nicht verwunderlich.

Casagrandi und de Blasi sahen in Italien auch weniger Rezidive bei Kindern (in 38 %) als bei Erwachsenen (etwa 51,52 %).

Rezidive in langen Intervallen.

Bei den Rezidiven mit längeren Intervallen sollen dieselben bei T. simplex nach Mariotti-Bianchi durchschnittlich zwischen 3 und 13 Monaten, bei den Perniziosafiebern Italiens zwischen 4—8 Monaten schwanken. In Wirklichkeit können die Intervalle noch viel größeren Schwankungen unterliegen.

Verf. selber erkrankte 1½ Jahre nach Verlassen Kameruns an Perniziosarezidiv, nachdem er sich nur in malariafreier Gegend aufgehalten hatte, und 1 Jahr später an häufiger, anfallsweise auftretender Mattigkeit mit sehr deutlicher Mononukleose (Chinin-Prophylaxe war in Kamerun in letzter Zeit aus rein äußeren Gründen nicht mehr streng durchgeführt worden), ebenso nach Rückkehr aus Palästina Januar 1919 (woselbst häufig Diarrhoe, aber bei Ziemann'scher Prophylaxe keine Malaria) im April 1919, April 1920, März und August 1922 und Anfang Mai 1924.

Low (1910) beobachtete einmal eine $2^1/_4$jährige Latenzperiode, Breinl (Diskussion zu einem Vortrage von Daniels) eine 7jährige, Cantlie bei sich selbst eine 3jährige (im 4. Jahre noch Malarianeuralgien), Baker (1910) bei sich selbst eine 13jährige, Brandenburg (1922) eine 4jährige. Indes ist der Fall von Baker doch nicht beweisend, da das Fieber erst in Rhodesia (Südafrika),

8 Tage nach Ankunft in Kapstadt, zum Ausbruch kam. Eine Infektion durch infizierte An. auf dem Schiffe, bzw. in Kapstadt selbst, wäre m. E. nicht ausgeschlossen.

VON DER HEYDEN (1915) will eine Q. noch nach 42 Jahren haben rezidivieren sehen!!

Verf. beobachtete ferner bei einem Manne, der in Ostafrika mehrfach Perniziosa mit Schwarzwasserfieber gehabt hatte und sich seit 9½ Jahren in dem vor dem Kriege malariafreien Berlin aufhielt, eine leichte Perniziosa, die er nicht auf Hausinfektion durch eine in demselben Hause gleichzeitig anwesende Perniziosakranke zurückführen möchte. An. waren nicht zu finden.

Während des Weltkrieges behandelte ich 1916 einen deutschen Soldaten an Q., der vor 6 Jahren in Deutsch-Südwestafrika wegen M. behandelt sein wollte und seitdem stets in gesunder Gegend gewesen war. Er war allerdings auch vor Verdun und an der Somme gewesen.

WHITEMORE (Trop. Dis. Bull. V. 13 S. 65) sah auch das Blut proteosomainfizierter Kanarienvögel wenigstens 29 Monate infektiös, nachdem die Pa. bereits aus der peripheren Zirkulation verschwunden.

Die erwähnten Fälle sprechen also gegen BATES und RIEUX (1922), die nach Jahren auftretende Rezidive nicht anerkennen wollen. Trotzdem ist natürlich Kritik in allen derartigen Fällen unbedingt notwendig.

Die Frage ist wegen Kriegsversorgungsansprüchen praktisch wichtig. Immerhin werden längere als 3jährige Latenzperioden zu den großen Ausnahmen gehören.

Allgemeine klinische Bemerkungen über chronische Malaria.

Man sieht, wenn es zu einer Art relativer Immunität kommt, im allgemeinen viel häufiger Gameten als bei Neuerkrankungen. Das schließt aber durchaus nicht aus, daß auch bei Rückfällen mit sehr akuten Symptomen und sogar tödlichem Ausgange, sich ebenfalls Gameten finden können.

Nach THOMSON sollen ältere Leute mehr Halbmonde hervorbringen als jüngere Leute, eben, weil infolge des längeren Aufenthalts in den Tropen eine Art relativer Immunität eingetreten sei. Bei jüngeren und älteren Eingeborenen habe ich in der Beziehung keine Unterschiede gesehen. Auch bei älteren europäischen Tropenbewohnern, die Rezidive mit akuten Symptomen hatten, habe ich oft genug nur Schizonten beobachtet. Nach THOMSON wäre ferner ein geringer % an Hb. nicht so günstig für die Entwicklung von Gameten wie ein ziemlich großer, was ich ebenfalls nicht immer bestätigen konnte.

Der Verlauf der Rezidive ist, je nach Alter, Beruf, Klima, Parasitenart, Disposition und Resistenz des betreffenden Individuums, bald leicht, bald schwer, bald im Typus einer schweren Neuinfektion, bald in Form von einem oder zwei leichten Anfällen verlaufend. Im allgemeinen verlaufen sämtliche Rezidive häufiger intermittierend als unregelmäßig. Besonders trifft dies auch für die Perniziosa der Tropen zu.

Die Beschaffenheit der Fieberkurve bei den Rezidiven hängt auch von den Jahreszeiten ab, indem z. B. im Winter bzw. in den Tropen in der gesünderen trockenen Jahreszeit, die Rezidive eher die Form kurzer steiler Kurven darbieten, dagegen in der eigentlichen Fieberzeit eher den Typus einer Neuerkrankung.

Im allgemeinen werden, wie auch MINE in Ostasien bestätigte, die Rezidive mit der Länge der Zeit immer leichter und seltener.

Der Milztumor ist bei chronischer M. häufiger als bei Neuerkrankungen und ebenso auch bei T. und Q. häufiger als bei der Perniziosa, geht aber nach den Anfällen auch hier meist wieder etwas zurück. Individuelle Verhältnisse spielen dabei eine Rolle (vgl. später unter „Milzindex" und von NEERGARD Kap. VII.)

Bisweilen können dieselben klinischen Symptome, welche schon die Neuerkrankung beherrscht haben, z. B. Nasenbluten, Druckgefühl im Magen usw., bei den Rezidiven wieder auftreten. Es ist

das ein nicht unwichtiges diagnostisches Merkmal. Der Blutbefund kann während der Zwischenräume zwischen den einzelnen Anfällen entweder völlig negativ sein, oder man findet gelegentlich pigmentierte Leukozyten.

Wird nun der Malariker einer sorgfältigen Behandlung unterzogen, welche sowohl die Pa. beseitigt als auch die Anämie, so kann Restitutio ad integrum eintreten, je nach der Disposition des einzelnen nach kürzerer oder längerer Zeit. Wirken die erwähnten Schädigungen weiter auf die hämopoetischen Organe, so kann die Anämie immer schwerere Formen annehmen. Ja, es kann dieser Zustand als chronische, schwerste Anämie noch als unabhängige Krankheit fortdauern, wenn bereits die eigentliche M.-Infektion mit oder ohne spezifische Behandlung geschwunden ist. Man kann in letzterem Falle ev. annehmen, daß die Pa. in dem hochgradig veränderten Blute nicht mehr den genügenden Nährboden fanden und somit an den Folgen ihrer eigenen Tätigkeit starben. Kirkovich (1918) betont ebenfalls die Dauerveränderungen post M.

Bei manchen schweren postmalarischen Anämien, die mit Milztumor verbunden sind (nach Wiener [Monographien] zuweilen auch nicht), könnte man auch an eine Wirkung von Stoffwechselprodukten der hypertrophischen Milz denken, wie es Grawitz bei der Banti'schen Krankheit vermutet. Indes sah ich auch Fälle von überstandener Perniziosa ohne irgend wie erheblichen Milztumor, wo sich eine schwere Anämie mit unregelmäßigem leichtem Fieber ausbildete. Schwächliche Personen sind dieser Komplikation immer besonders ausgesetzt. Pa. wurden im peripheren Blute nie gefunden, und Chinin ist dann gänzlich wirkungslos. Es ist das wichtig für den Anfänger, der nur zu leicht zu großen Chinindosen greift. Terburgh bezieht solche Fälle auf anatomische Veränderungen innerer Organe. In anderen Fällen können die Pa. sich an das so sehr verschlechterte Nährmedium gewöhnen.

Es ist erstaunlich, wie trotzdem der Organismus, falls die betreffenden Schädigungen langsam eintreten, unter Umständen beträchtliche Zeit imstande ist, dieselben Arbeitsleistungen zu verrichten wie bisher. Ich sah in Afrika mehrfach Leute, welche bei ihrer Ankunft völlig normale Verhältnisse bezüglich des Hb. und der Zahl der r. Bl. zeigten (85—90 % Hb. und bis 5 Millionen r. Bl.) und welche nach einer Reihe von Monaten nach einem oder mehreren Fiebern nur noch 40—50 % Hb. aufwiesen und etwa 3—3½ Millionen r. Bl. Angeblich bestand manchmal vollkommenes Wohlbefinden. Über das Vorhandensein des beträchtlichen Grades der Anämie gibt dann bei solchen durch die tropische Sonne gebräunten Leuten nur die genaue Blutuntersuchung Aufschluß. Vgl. Pailloz (1920).

Besonders kann auch die Verdauung und der Appetit scheinbar vollkommen ungestört sein. Auch bei diesen Fällen von chronischer Anämie infolge von M. findet man meist eine gewisse Leukopenie und relative Monozytose.

Bei schwerer Malariaanämie kann es zu hochgradigster Hydrämie kommen.

Die r. Bl. verändern ihre Form leicht. Auch der Eiweißgehalt ist stark vermindert, bis auf etwa $^1/_3$ des normalen, ebenso die Gerinnungsfähigkeit. Letzteres hat hohe praktische Bedeutung in chirurgischen Fällen. Die Zahl der r. Bl. ist enorm vermindert, auch das Hb. Das Blutbild zeigt in diesen Fällen manchmal mehr die Symptome der Aplasie, manchmal mehr die der Degeneration, gemischt mit solchen der Regeneration. Vgl. Kap. IX.

Von den Leukozyten sind bei hochgradiger Anämie die Neutrophilen vermindert, die Lymphozyten prozentual vermehrt.

Perniziöse Anämie.

Wir wollen hier die Frage unentschieden lassen, ob sich auch eine echte progressive oder Biermer'sche Anämie im Anschluß an M. entwickeln kann,

wie ich sie gelegentlich bei Schwarzwasserfieber beobachtete. VIERECK (1907) sah solche Blutbilder nach M., ebenso JAMISON (1915) und RIEUX (1922). V. SCHILLING verneint diese Frage. Dieselbe wird so lange schwierig zu beantworten sein, bis eine Einigung über den Begriff der eigentlichen perniziösen, progressiven Anämie im Sinne BIERMER's erzielt ist.

Unter den von mir nach dem Weltkriege behandelten Fällen von perniziöser Anämie bei früheren Soldaten befanden sich drei mit M.-Anamnese. Ich habe die Frage der ätiologischen Bedeutung, speziell im Gerichtsverfahren, unentschieden gelassen, im übrigen aber natürlich wegen der ungeheuren Strapazen im Kriege für die perniziöse Anämie „Kriegsdienstbeschädigung" im Sinne der Begünstigung angenommen.

Mindestens sehr selten kommt es scheinbar auch zu

Leukämie. MOSLER hat unter 124 Fällen von Leukämie nur 8 oder 10 gefunden mit ev. M.-Ätiologie. Indes fehlt nach PÖCH und V. SCHILLING der Beweis dafür.

MARCHIAFAVA und BIGNAMI berichten von zwei Fällen, ROSENOW (1918) und MACFIE (1920) von je einem Falle. Ich selbst sah einen Fall von myelogener Leukämie bei einer etwa 10jährigen Negerin in Kamerun, welche nach Mitteilung des sehr intelligenten Vaters früher viel an M. gelitten haben sollte und pigmenthaltige Leukozyten aufwies. Sektion wurde leider nicht gestattet. Fälle von Leukämie bei Negern waren meines Wissens, wenigstens in Afrika, noch nicht beschrieben. Einen zweiten Fall von myelogener Leukämie sah ich bei einem etwa 16jährigen Neger mit Filaria loa, ohne, wie auch im ersten Falle, die frühere M. für die Leukämie verantwortlich machen zu wollen. Bei den von mir nach dem Weltkriege wegen Leukämie behandelten früheren Soldaten mit M.-Anamnese habe ich mich ganz wie bei der perniziösen Anämie ausgesprochen.

KING BROWN sah auch einen Fall von lymphatischer Leukämie angeblich nach M. entstehen! Ich halte es für sehr unwahrscheinlich, daß gerade das lymphatische „System" durch direkte M.-Wirkung zur Hyperplasie gebracht werden kann.

Schreitet die Blutverschlechterung, d. h. die schwere Anämie, immer weiter, so kann es unter Umständen zu einer

Kachexie

kommen, welche sich schon äußerlich durch das erdgraue, fahle und gedunsene Aussehen und durch starken Milztumor zu erkennen gibt. Meist werden nur hochgradig geschwächte Personen betroffen, die in schlechten äußeren Verhältnissen leben. Die Fieberanfälle der Kachektiker sind meist nur unbedeutend. Die etwaigen Temp.-Steigerungen und sonstigen Krankheitserscheinungen können durch noch vorhandene Malaria-Pa. oder durch die anatomischen Veränderungen der sekundär veränderten inneren Organe bedingt sein. In anderen Fällen kann die Temp. ganz normal, ja nicht selten subnormal sein.

Meist treten Achylia gastrica auf und schwere Darmstörungen, speziell in der Dünndarmverdauung, Ödeme und Blutungen in Haut und Retina, sowie nach WIENER (Monographien) auch das Blutbild der perniziösen Anämie.

In schweren Fällen von M.-Kachexie sahen übrigens SCHÜFFNER (1919) in Niederländisch-Indien, ebenso v. NEERGARD (1920) während des Weltkrieges nicht selten auch keine Vergrößerung der Milz, während zur Heilung kommende Fälle solche aufweisen konnten (Immunitätserscheinung?).

Es ist gar keine Frage, daß in früheren Jahren (wie auch von BALFOUR im Sudan angenommen wird) oft genug an Malariakachexie gedacht wurde, wo in Wirklichkeit Kala-Azar vorlag. BATES geht sogar soweit, eine Malariakachexie, die nicht durch andere Momente, besonders Ankylostomiasis, Hunger, Elend, überhaupt Mangel an hygienischem Komfort, hinzutretende Krankheiten usw. kompliziert sei, zu leugnen, was ich, wenigstens bezüglich der Malariakachexie der Erwachsenen, in der Mehrzahl der Fälle für richtig

halten möchte. Gerade bei Eingeborenen dürfte es sehr schwer, ja meist unmöglich sein, bei dem Zustandekommen der Kachexie komplizierende andere Momente, Unterernährung, Helmintheninfektion usw., auszuschließen. Man muß jedenfalls bei Beurteilung der M.-Kachexie Kinder und Erwachsene, Eingeborene und Europäer trennen und vor allem die Malariaörtlichkeit berücksichtigen, ob es sich um solche mit Saison- oder ständiger M. handelt. In ersterem Falle, wo keine relative Immunität eintritt, werden wir Kachexien eher zu erwarten haben, wenigstens bei Eingeborenen.

Sehr viel hängt bei der Prognose für den Kachektiker von der Möglichkeit ab, möglichst bald den M.-Ort zu verlassen. Wirken die Schädigungen weiter ein, nimmt die Anämie und allgemeine Hydrämie immer mehr zu, ebenso die Pigmentüberladung der inneren Organe. Es kommt zu Hämorrhagien in die Haut und Schleimhäute, ferner zu Venenthrombosen mit Hydrops bzw. Aszites. Das tiefe Darniederliegen der Zirkulation bringt es mit sich, daß solche Kranke allen sekundären Infektionen ganz besonders leicht ausgesetzt sind.

In seltenen Fällen und bei Mangel jeder Behandlung kann es auch zu Amyloidentartung (vgl. unter „Pathologische Anatomie") besonders der Nieren mit allen Folgeerscheinungen kommen.

Mit chronischer M. braucht nichts zu tun zu haben

die sogenannte tropische Anämie.

Auch in nichtmalarischen Tropenländern können die vor der Sonne sich schützenden Europäer ein blasses Aussehen haben, was Kohlbrugge auf die Schwellung der feuchtigkeitsdurchtränkten Haut, van der Scheer auf die ungleiche Verteilung des Blutes im Körper (unter Aufstauung in inneren Organen), zurückführt, Strong auf optische Wirkungen des Sonnenlichts auf die stärker pigmentierte Haut.

Ganz zweifellos sind aber manche Fälle, welche als sog. Tropenanämien bezeichnet werden, auch auf die Wirkung von bis dahin noch nicht diagnostizierten und schleichend verlaufenden Infektionen durch Trypanosomen, Ankylostomiasis, Leishman'sche Körper, Darmamöben, Dysenteriebazillen usw. zurückzuführen.

Von F. Plehn, Glogner, Eijkman, van der Scheer, Hammerschlag, neuerdings Breinl im tropischen Australien und Chamberlain in Manila, fanden auch Untersuchungen statt über das etwaige Zustandekommen einer wirklichen, tropischen Anämie, unabhängig von der M. Es ergab sich dabei, daß das Blut des gesunden erwachsenen, nicht malarischen Europäers in den Tropen genau dieselben Verhältnisse betr. des Hb., der Zahl der r. Bl., des spezifischen Gewichts usw. aufweist, wie in der Heimat.

Die von A. Plehn mitgeteilten Blutveränderungen (Randkörnchen, Basophilie) konnte ich gleich darauf in demselben Lande (Kamerun) bei Europäern, die unter strenger Ch.-Prophylaxe und Blutkontrolle gehalten wurden, nicht finden. Sie ließen sich nur bei latenter M. beobachten. Ich muß bei dieser Skepsis auch gegenüber V. Schilling verharren, der auf Grund der Befunde A. Plehn's und Ollwig's seinerzeit eine physiologische Einstellung des Blutes an die veränderten klimatischen Bedingungen annahm. Daß bei schwächlichen Individuen, besonders bei Kindern, bei denen die Wärmeregulation in den Tropen ja besonders wegen ihres stärkeren Stoffwechsels erschwert ist, auch eine auf das Klima allein zu beziehende Anämie entstehen **kann**, soll damit nicht bestritten werden.

XII. Reinfektion.

Malariker können sich scheinbar immer wieder neu infizieren. Es gibt leider bisher keine Annahme für eine Immunitas sterilisans magna (vgl. unter Immunität).

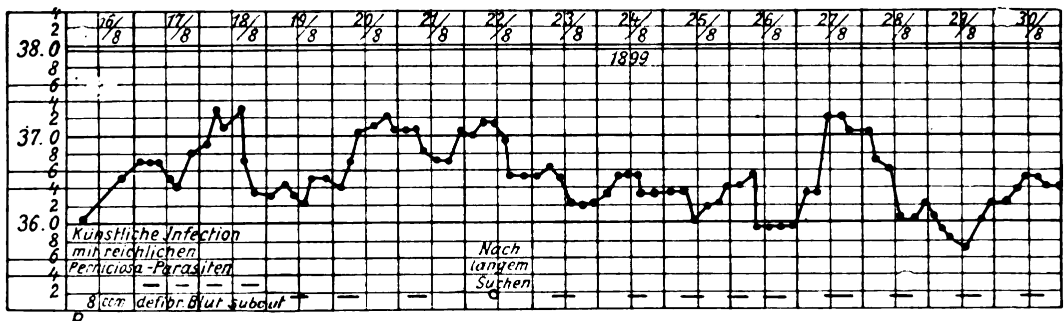
MÜHLENS und KIRSCHBAUM konnten Reinfektion mit dem gleichen T.-Stamm schon nach 9 Wochen erzeugen, bei wiederholten Impfungen auch bei anfangs Refraktären.

Mir gelang 1900 bei 4 von 7 Negern, welche früher zweifellos an Perniziosa gelitten hatten, und von der sie durchaus geheilt erschienen, eine erfolgreiche künstliche Impfung mit Perniziosablut. (D. m. W. 1900, S. 756.) Wenn alle diese Fälle nur Rückfälle einer früheren Infektion gewesen sein sollten, wäre das bei der mit der natürlichen Infektion übereinstimmenden Dauer der Inkubation doch mindestens sehr auffallend. Die etwas gezackte Kurve in Fig. 55 ist wahrscheinlich auf Helminthen zurückzuführen.

Demgegenüber konnte MARCHOUX in Senegambien bei zwei erwachsenen Negern, trotz intravenöser Injektion von 10 ccm Malariablut, keine Infektion erzielen.

Die Frage der experimentellen Reinfektion bei Eingeborenen in Malaria-

Fig. 55.



Künstliche Reinfektion eines Negers in Duala. Betreffender wurde schon vorher in mückensicherem Zimmer aufgenommen.

ländern muß erneut von dem Gesichtspunkte aus geprüft werden, ob es sich bei den mit Erfolg geimpften Wiederimpflingen um am Orte Geborene handelt, ferner, ob an dem betreffenden Orte Saison- oder ständige M. herrscht. Meine Impflinge waren alle aus dem trockenen und meist gesünderen Ober-Guinea, nicht aus Kamerun selbst. Möglich, daß der Versuch bei Kamerunnegern nicht geglückt wäre.

Nach VON DEM BORNE (1904) kann auch eine Autoreinfektion erfolgen durch An., welche sich mit den Gameten der betreffenden Patienten infizierten.

Literatur.

Über allgemeine Pathologie der akuten und chronischen Malaria, sowie Tropenanämie und Reinfektion.

(Vgl. außerdem IV, VIII, XV und die Monographien.)

1913 ABDERHALDEN, Abwehrfermente des tierischen Organismus. Berlin, Verlag Springer.
1919 ABRAMI, P. u. SENEVET, Pathogénie de l'accès palustre. La crise hémoclasique initiale. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpit. de Paris. 12 Jun. V. 35. N. 19.
1913 ACTON, H. W. u. KNOWLES, R., Latent Malaria. Proceedings. 3. Meeting.
1918 ALEXANDER, F., Studien über die Malariaepidemiologie. Med. Klin. N. 51.
1919 ANTRIC, Réaction d'Herxheimer par la quinine chez les paludéens. Bull. Acad. Med. Bd. 81. Nr. 3. (Nach Trop. Dis. Bull.)
1917 APPEL, Über die Ursachen der Malariarückfälle. W. kl. W. N. 29.
1910 ASCOLI, V., Sul pigmento malarico. Policl. Sez. med. Fasc. 6.
1912 AYALA, G., La resistenza globulare nelle malattie acute da infezione. Policl. S. prat. 33.
1918 AYNAUD, M., Contribution au mécanisme de l'accès palustre. C. R. Soc. biol. N. 9.
1910 BAKER, O., The Duration of Latency of Malarial Infection. Transact. of the Soc. of Trop. Med. and Hyg. Vol. 3. N. 6.
1917 BALLIN, Zahlenmäßige Feststellungen der Malariaplasmodien im Blute. D. m. W. N. 23.
1917 BARTOLOTTI, C., Recidive malariche. Riv. Crit. Clin. Med. B. 18. N. 50.

1915 Bass, C. C., A Discussion of Malaria Carriers and the Important Role they play in the Persistence and Spread of Malaria. Southern Med. Journ. Vol. 8. N. 3.

1901 Basseth-Smith, P. W., A case of tertian benign without fever with remarks on the „period of latency" in malaria. Journ. of tropical med. Vol. 4. N. 11.

1913 Bates, J. P., A review of a clinical study of malarial fever in Panama. 3. Malarial anaemia. Journ. of trop. Med. a. hyg. Bd. 16. N. 14.

1898 Bignami, A., Die Tropenfieber und die Sommer- und Herbstfieber der gemäßigten Klimata. Centralbl. f. Bakt. Bd. 24. N. 18/19.

1890 Bignami e Bastianelli, Osservazioni nelle febbre malariche estivo-automnali, Rif. med. S. 1334.

1902 Billet, A., Du paludisme à forme typhoide. Revue de médecine. Déz. S. 1019.

1902 Derselbe, De la fièvre quarte. Bull. Méd. l'Algérie.

1913 Blanchard, R. und Langeron, M., Nouvelles Recherches sur le Paludisme des Macaques d'après les Notes posthumes de Xavier Bouniol. Arch. de Parasit. 13. März. Vol. 15. N. 4.

1908 Blasi, D. de, Emolisine a Sostanze con azione antiemolitica nel siero dei malarici. Annali di Medic. nav. et col. Bd. 2. Aug.

1918 Böhm, Hämatologische Studien bei Malaria. Arch. f. Sch. u. Trop.-Hyg. N. 4 u. 5.

1913 Bonome, A., Sulla produzione sperimentale di spleno-e mielopatie emolitiche antisieri specifici. (Confronti con analoghi processi del l'uomo. Il Policlinico Anno 20. Fasc. 48. S. 450.

1904 von dem Borne, E. W. K., Over infectie en reinfectie bij malaria. Geneesk. Tijdschr. voor Nederl.-Indië. v. 44 Lief. 3.

1909 Bouffard, Prophylaxie du paludisme chez l'indigènes dans le Haut-Sénégal et Niger. Bull. Soc. pathol. exot. Bd. 2. H. 2.

1913 Bouillez, Nouvelles recherches expér. sur un plasmodium des singes. C. r. Soc. Biol. 74.

1922 Brandenburg, K., Über späte Malariarückfälle. Med. Klin. B. 18. N. 16.

1914 Breinl, A. u. Priestley, H., Observations on the Blood Conditions of Children of European Descent residing in Tropical Australia. Ann. Trop. Med. and Parasit. Vol. 8. N. 3.

1911 Brown, W. H., Malaria pigment, its nature and mode of production. Journ. exper. M. 13.

1912 Derselbe, Malarial pigment (hematin) as a factor in the production of the malarial paroxysm. Ebenda 15. S. 579—597.

1913 Derselbe, Malarial Pigment (Hematin) as an Active Factor in the Production of the Blood Picture of Malaria. Ebenda. V. 18. N. 1.

1914 Butterfield, E. E. und Benedict, L. S., On the Alleged Rôle of Hematin in the Production of the Malarial Paroxysm. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. V. 11. N. 3.

1902 Caccini, A., The duration of the latency of malaria after primary infection etc. Jo. trop. Med. April 15, May 1, 15, June 2, 16.

1904 Derselbe, Sulla latenza della malaria. Atti della Società per gli Studi della Malaria. S. 93.

1911 Cardamatis, J. P., Observations hématologiques sur 87 cas de mégalosplénie paludéenne. Zentralbl. f. Bakt. Orig. B. 61. H. 4/5.

1914 Chamberlain, W. P., The influence of tropical residence on the blood. Amer. Journ. trop. prev. med. Juli. B. 2. H. 1.

1921 Civalleri, Italo, Sopra la presenza nel siero di alcuni malarici di sostanze contractanti l'emolisi. Gazz. d. osp. e. d. clin. Jg. 42. N. 48.

1915 Cocco, A., Ricerche sul potere autolitico del siero di sangue. Malaria e Malattie d. paesi caldi. 1.

1912 Connal, A., Auto-erythrophygocytosis in protozoal diseases. Journ. of pathol. a. bacteriol. 16.

1910 Craik, Robert, A note on the erythrocytes in malaria. Lancet B. 198. N. 21.

1912 Crespin, J. und Béguet, M., La Courbe de l'Hémolyse dans le Paludisme. (Considérations Physio-Pathologiques.) Bull. Soc. Path. Exot. Dez. V. 3. N. 10.

1908 Cropper, J., Phenomenal Abundance of Parasites in the Peripheral Circulation of a Fatal Case of Pernicious Malaria, Journ. of Trop. Med. and Hyg. 16. March. S. 91.

1909 Daniels, Persistence of the tropical disease of man due to protozoa. Lancet. 14. 8.

1911 Darling, S. T., The Blood Platelets in Tropical and other Forms of Anaemia. Transact. of the Trop. Med. a. Hyg. V. 5. N. 1.

1894 Dock, G., Pernicious malarial fever. Americ. Journ. Med. Soc. V. 107. N. 4.

1915 v. Dziembrowski, S., Ein Malariarezidiv nach Typhusschutzimpfung. D. m. W. 45.

1922 ESQUIER, A., La formule hémo-leucocytaire dans le paludisme dakarois. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 14. N. 2.
1920 FERRATA, A. e NEGREIROS-RINALDI, Emoistioblasti e monociti nella milza malarica. Haematologica. B. 1. H. 2.
1907 FISCHER, B., Beobachtungen über Chininprophylaxe bei Malaria. Ebenda. B. 11. S. 348.
1914 FRASSETO, A., Sulla Presenza di Autolisini endo-ed extraglobulari nel Sangue dei Malarici. Malaria e Malat. d. Paesi caldi. März/April. V. 5. N. 2.
1913 FUCHS-WOLFRING, Réveil du paludisme à la suite d'une cure de tuberculine. Rev. de la tubercul. 6.
1908 GAILLARD, CAWADIAS et BRUMPT (Paris), Un cas de paludisme pernicieux d'origine congolaise. Etude du sang et des viscères. (Soc. med. des Hôp., séance du 6 mars.)
1917 GARIN & GIRARD, A., Recherches hématologiques chez les paludéens entre les accès et pendant les accès. C. R. Soc. Biol. V. 80. N. 17.
1917 GARIN u. PASQUIER, CH., L'image d'Arneth et l'indice nucléaire neutrophile chez les paludéens. C. R. Soc. Biol. V. 80. N. 19.
1917 GARIN u. SARRONY, Les variations de la formule leucocytaire dans le paludisme secondaire. C. R. Soc. Biol. V. 80. N. 18.
1919 GHIRON, V., Sulla malaria latente. Ann. di Med. Nav. e. Colon. V. 2. N. 1—2.
1894 GOLGI, C., Über die römischen Sommer-Herbst-Malariafieber. D. m. W. N. 13.
1909 GROS, H., Les rapports de l'hypersplénie et du paludisme, Malaria. B. 1. H. 4. S. 247.
1920 GUTMANN, R. A. & PORAK, R., Les Formes hypothermiques du Paludisme. Presse Méd. B. 28. S. 95—96.
1915 HARVEY, W. F. u. ACTON, H. W., Blood Characters: Their Variability and Interdependence. Indian Journ. Med. Research. V. 2. N. 3.
1918 HELLY, Zur Rolle der Leber und Milz bei Malaria. Münch. m. Woch. N. 35.
1921 HENKE, F., Über spontane Blutungen (Hämorrhagische Diathese) bei Malaria, Skorbut und Chininüberempfindlichkeit; gleichzeitig ein Beitrag zu der Frage der Thrombopenie bei hämorrhagischen Diathesen .Z. f. kl. Med. B. 91. S. 198ff.
1922 HERXHEIMER, Grundriß der pathologischen Anatomie. Verl. Bergmann, Wiesbaden.
1915 VAN DER HEYDEN, Rezidif van febris malariae intermittens quartana na 42 jaren. Nederl. maatschappij tot bevord. d. geneesk. N. 14.
HUELSE, W., Leukozytenblutbild und Fieber bei Malaria. Berl. klin. Woch. V. 54. N. 41.
1915 JAMISON, S. CH., Malarial Anaemia. Southern Med. Jl. S. 758—760.
1901 KANELLIS, SP. et CARDAMATIS, Etude sur la classification des formes des fièvres rémittentes et continues regnant en Grèce. Prog. med. 31 août.
1918 KIRKOVIĆ, ST., Über Fehldiagnosen bei chronisch-malarischen Erkrankungen. Arch. f. Sch. u. Trop.-Hyg. N. 10.
1917 KISSKALT, K., Über Malariarezidive. D. m. W. V. 43. N. 49.
KLIENEBERGER, Morphologische Blutstudien in der Diagnostik der Malaria tertiana. D. Arch. f. klin. Med. B. 126. H. 3 u. 4.
1915 KNAPP, H. H. G., The Significance of Arneth's Leucocyte Count. Indian Med. Gaz. V. 50, 3.
1918 LABBÉ, M., & CANAT, G., Etudes sur le foie des paludéens. Jl. Phys. et Path. Gén. V. 17. S. 836—48.
1918 LEGER, MARCEL, Paludisme et coagulabilité du sang. Bull. soc. path. exot. B. 11. S. 173.
1920 Derselbe, Variations numériques des hématoblastes dans le paludisme et l'ankylostomiase. Arch. des malad. du coeur, des vaiss. et du sang Jg. 13. N. 11.
1910 LOW, G. C., The duration of infection of Malaria. Journ. trop. med. hyg. 15. Nov.
1915 MACFIE, J. W. SCOTT, The Significance of Nuclear Variations of Neutrophile Leucocytes (Arneth Counts) in West Africa. Lancet. 1. Mai. S. 911.
1915 Derselbe, Nuclear Variations of the Neutrophile Leucocytes (Arneth Counts) in Malaria and Yellow Fever. Ann. Trop. Med. & Parasit. S. 435—456.
1920 Derselbe, An Observation on the Effect of Malaria in Leukaemia. Ann. Trop. Med. & Parasit. V. 13. N. 4.
1916 MARCANDIER, A., La résistance globulaire dans quelques cas de paludisme, de fièvre bilieuse hémoglobinurique et de maladie du sommeil. Bull. de la Soc. de Pathol. exot. N. 8.

1911 MARS, Sopra un preteso segno patognomonico della infezione malar. Policlinico, Sez. prat. 16.
1900 MAXWELL, J. PRESTON, A Contribution to the diagnosis and treatment of aestivo-autumnal malaria. Journ. of trop. Med. Febr. S. 180.
1920 MAYER, ARTHUR, Über latente Malaria. Sonderabdr. aus der Medizinischen Klinik. Med. Klinik. N. 5.
1922 MONTEVERDE, J., A., Los fenomenos coloidoclasicos y la patogenis del acceso paludica. Cron. med. B. 29. N. 711.
1872 MOSLER, Die Pathologie und Therapie der Leukämie. S. 119.
1921 MÜLLER, L. R., Über die Krankheiten des Orients. Münch. m. Woch. N. 29.
1919 MÜLLER, JOH. und SIMONS, HELLMUT, Der Einfluß des Hungers auf den Verlauf einer Trypanosomeninfektion (Nagana), Sonderabdr. aus der „Zeitschrift für Biologie". B. 70. 6., 7. u. 8. Heft. München.
1923 NASWITIS, K., Über eine neue Funktion der Milz. D. m. W. N. 42.
1917 NETTER, L., Résistance globulaire et paludisme. Presse méd. V. 25. N. 67.
1922 OLINESCU, R., Le choc hémoclasique dans la malaria. Soc. Biol. B. 87. N. 27.
1920 PAILLOZ, Quelques critiques sur le paludisme officiel et sa prophylaxie. Presse méd. V. 28. N. 31.
1914 PATELLA, La genesi endoteliale dei mononucleati del sangue. Nuovi di Clin. Med. B. 15. N. 29.
1897 PLEHN, A., Über Blutbefund u. Therapie tropischer Marariaerkrankungen. Wien. kl. R. N. 28.
1896 Derselbe, Beiträge zur Kenntnis von Verlauf und Behandlung der tropischen Malaria in Kamerun. Berlin.
1901 Derselbe, Weiteres über Malaria, Immunität und Latenzperiode. G. Fischer, Jena.
RADOSAVLJEVIC, A., Über das Komplement bei Malaria. Ztschr. f. Immunitätsf. u. Experim. Therap. 1. Teil. Orig. B. 35. N. 5—6.
1922 RIEUX, J., A propos du „paludisme chronique" des paludéens rapatriés. Jl. des Practiciens. V. 36. N. 22.
1907 RIRT et BOUDET, Paludisme aigu après une période de latence de soixante ans. Soc. méd. des hopitaux. 29. November.
1921 RODENHUIS, Y., Dubbel- en superinfectie bij malaria tertiana. Gen. Tijdschr. voor Ned.-Indië. B. 61. S. 123.
1898 ROGERS, L., The Types of Anaemia in Malarial Cachexia and Anchylostomiasis. Journ. of Pathol. and Bacteriol. Dezember.
1914 v. ROQUES, K. R., Proteolytische Fermente der Formbestandteile des Blutes. Biochem. Zeitschr. 64.
1910 ROSS, R. and THOMSON, D., Some Enumerative Studies on Malarial Fever. Proceedings of the Royal Society B. V. 83.
1912 Dieselben, A case of malarial fever, showing a true parasitic relapse, during vigorous and continous quinine treatment. Liverpool School of Trop. Med. Februar.
1918 ROSENOW, Über die Beziehungen der Malaria zur Leukämie. D. m. W. N. 39.
1913 SALVATORE, Pigmento ematico nelle urine dei malarici. Jl. Policlin. Sez. prat. Anno 20. Fasc. 20.
1912 SCHERSCHMIDT, A., Über das Verhalten der Leukozyten im Blute Malariakranker lange Zeit nach dem Fieberabfall. Beih. z. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 16. April. 2.
1895 VAN DER SCHEER, A., Über tropische Malaria. Virch. Arch. 139. H. 1.
1899 SCHILLING, CL., Malariarezidiv nach ungewöhnlich langer Latenzperiode. D. m. W. 10.
1918 Derselbe, Periodische Fieber (Maltafieber, Septikämisches Fieber, Malaria-, Rekurrens-, Fünftage- (Wolhynisches) Fieber, Papatacifieber). D. m. W. N. 2.
1918 SCHITTENHELM, A. & H., SCHLECHT, Erfahrungen über die Malaria und ihre Behandlung. D. m. Wochenschr. N. 12.
1908 SCHMIDT, P., Über Jugendstadien d. r. Bl. Arch. f. mikr. Anat. u. Entwickl. 72.
1907 SERENI, S., Contributo allo studio del sangue dei malarici. Policl. Sez. med. Fasc. 10.
1922 SERGENT, EDM., Au sujet de l'expression „paludisme de première invasion". Bull. Soc. Exot. B. 15. N. 5.
1913 SERGENT, ED. et ET., BÉGUET, M. u. PLANTIER, A., Observations microscopiques au cours d'un accès pernicieux paludéen. Bull. de la Soc. de Path. Exot. Tome 6. N. 9.
1912 SIMPSON, G. S., On Haemolysis in Malarial Fever. Preliminary note. Ann. Trop. Med. and Parasit. 31. Juli. V. 6. N. 2.

1912 SIMPSON, G. C. und EDIE, E. S., On Haemoglobin Metabolism in Malarial Fever. Part. 2. The Influence of Quinine. Ann. Trop. Med. u. Parasit. 30. Dez. V. 6. N. 4.
1912 SINTON, J. A., Urriola's test for malarial infection. Ann. of trop. med. a. parasitol. 6. S. 375.
1921 STEPHENS, J. B., YORKE, W., BLACKLOCK, B. and MACFIE, S. W. S., Studies in the treatment of malaria. The time of onset of the paroxysm in simple tertian malaria. Ann. of trop. med. a. parasitol. B. 14. N. 3.
1919 STOSS, M., Das weiße Blutbild bei chronischer Malaria mit besonderer Berücksichtigung der Monozyten. B. kl. Woch. B. 56. N. 48.
1916 STRONG, W. M., The Causation of So-Called Tropical Anaemia. — Trans. Med. & Hyg. Jan. Vol. 9. N. 3.
1917 SULDEY, E. W., L'index endémique du Paludisme à Madagascar, Valeur de la formule leucocytaire dans l'évaluation de l'index, comparativement à la splénomégalie, l'hématozoaire et les mélanifères. Bull. Soc. Path. Exot. V. 10. N. 10.
1901 TERBURGH, Malaria-gevallen met langdurige, regelmatige tusschenpoozen. Geneesk. Tijdschrift voor Nederl. Indië. Deel. 41. Heft. 3.
1902 Derselbe, Chronische Malaria-intoxicatie. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië. D. 41.
1902 THAYER, A case of aestivo-autumnal fever with unusually few parasites in peripherical circulation. Bull. Johns Hopkins. Hosp. Vol. 14. S. 59.
1912 THOMSON, D., Further observations on the variations in the number of leucocytes and crescents in malaria. Ann. of trop. med. and parasitol. 6. S. 215.
1907 TSCHISTOWITSCH, N., Über die Blutplättchen bei akut. Infektionskrankh. Folia haemat. N. 3.
1911 URIOLA, Sur un signe pathognomique du paludisme. Semaine médicale.
1912 VANDERHOF, D., The Pseudomalarial Types of Pyelitis. Jour. Am. Med. Ass. 20. April.
1907 VIERECK, Die fieberhafte Anämie im Anschluß an Malaria. 79. Vers. d. Naturf. u. Ärzte.
1901 WRIGHT, B. L., The malaria of the tropics. Amer. Journ. of the med. science. July. S. 73—80.
1904 ZERI, A., La infezione malarica perniciosa. Il Policlinico v. 11. N. 4.
1898 ZIEMANN, H., 2. Bericht über Malaria und Moskitos an der afrik. Westküste. D. m. W. 47 u. 48.

XIII. Stoffwechsel bei Malaria, einschließlich der Pathologie desselben.

A. Lebertätigkeit.

Bilirubin-, Urobilinogen- und Urobilin-Ausscheidung.

Das zerstörte Hb. wird in der Leber zu Bilirubin verarbeitet und verläßt als solches mit den Fäzes den Darm.

Wir werden daher bei akuter Hämolyse infolge von M. mit Zunahme des Bilirubins in Blut und Harn rechnen können. GRUNDMANN sah es während des Fiebers und noch 1—2 Tage nachher im Blute vermehrt (im Harn neben Urobilin und Urobilinogen).

Nach HIJMANS VAN DEN BERGH (1918) enthält jedes normale Blutserum Bilirubin 1 : 250 000 bis 400 000, bei physiologischer Hyperbilirubinämie gewisser Erwachsener 1 : 80 000—90 000, bei Stauungsikterus sogar bis 1 : 4000 (letzteres gleich der vorgefundenen Konzentration in der Galle). B. tritt erst bei einem Schwellenwert von 1 : 50 000 und mehr im Urin auf und ins Gewebe über. Da wir auch später noch auf die Pathogenese des Ikterus einzugehen haben, geben wir hier schon den Nachweis des Bilirubins im Blutserum mittels EHRLICH's Diazoreaktion.

Man mischt 1 Vol. Serum mit 2 Vol. 96%igem Alkohol, zentrifugiert und versetzt 1 Vol. der abgehobenen Flüssigkeit mit $^1/_4$ Vol. Reagens, bei Trübung durch Fettsäuren fügt man noch etwas Alkohol zu. B. zeigt sich durch Bildung einer roten Farbe mit etwas violettem Tone an, die durch Natronlauge in Blaugrün, durch HCl in Blau übergeht. Zur Schätzung im AUTENRIETHschen Kolorimeter dient als Vergleichslösung eine jedesmal frischbereitete Ferrirhodanidlösung in Äther 1 : 32 000 (0,5 ccm Serum genügt). Mit Lutein, gleichfalls ein normaler Bestandteil des Serum, das bei größerer Menge auch Ikterus vortäuschen kann, tritt keine Reaktion ein.

Ein Teil des Bilirubins wird durch reduzierende Fäulnisprozesse im Darm in Urobilinogen bzw. Urobilin zerlegt und gelangt als solches durch den Pfortaderkreislauf zur Leber zurück.

Diese scheidet es zum Teil durch die Galle aus, einen Teil baut die Leber ab, ein Teil wird in das Blut übergeführt, worauf es in anderen Organen abgebaut bzw. durch die Nieren ausgeschieden wird. Unter normalen Verhältnissen tritt Urobilinogen im Harn nur in sehr geringen, mit den gewöhnlichen Methoden gar nicht nachweisbaren Mengen auf. Seine Färbung erhält der Harn durch andere Farbstoffe, Urochrom, Uroerythrin. Eine Vermehrung des Urobilins und Urobilinogens im Urin tritt für gewöhnlich nur auf

1. bei allen Krankheiten, bei denen es infolge von vermehrtem Blutzerfall zu Vermehrung von Gallenfarbstoff kommt,

2. bei Erkrankungen der Leber und des Ductus choledochus, bei denen der Zufluß der Galle zum Darm verhindert bzw. aufgehoben ist.

Man findet Urobilin im Harn daher bei allen Störungen der Lebertätigkeit durch toxische und patholog.-anatom. Schädigungen und bei hämolytischen Prozessen, wie z. B. bei Malaria, Syphilis, Alkoholismus usw. A. Plehn schätzt den diagnostischen Wert der Urobilinurie bei Malaria sehr hoch ein.

Die Urobilinogenurie und Urobilinurie im Anschluß an akute oder chronisch verlaufende M. scheint aber je nach den individuellen Verhältnissen verschieden zu sein, indem man sie bei einigen Patienten mehr, bei anderen weniger beobachtet, bei scheinbar etwa gleich starkem klinischem Verlauf und ähnlichem mikroskopischen Pa.-Befunde. Selbst bei den einzelnen Patienten ist sie Schwankungen unterworfen, je nachdem Neuerkrankungen oder Rezidive vorliegen. Im allgemeinen kann man sagen, daß sie bei akuten Perniziosa-Anfällen und nach Chinin-Therapie am stärksten sein kann. Vgl. hier die etwas abweichende Ansicht Ballerstedt's (1924). Der Höhepunkt der Ausscheidung tritt meist erst 1—2 Tage nach dem Fieberabfall auf, was ja auch erklärlich erscheint bei Berücksichtigung, daß das Urobilin erst in der Leber aus dem zerfallenen Blutfarbstoff gebildet werden muß. Bei manchen Rezidiven und besonders bei Q. konnte Urobilinurie in meinen Fällen auch ganz fehlen, während Urobilinogenurie nach dem Fieber fast immer nachweisbar war.

Über Urobiliogenurie vgl. besonders E. Saupe (1918), A. Mayer, Literatur Kap. XI und Ballerstedt (1924). Über Urobilin- und Urobilinogen-Nachweis unter „Diagnose".

Der größte Teil des aus dem Hb. entstandenen Urobilins wird überhaupt nicht durch den Harn, sondern durch die Fäzes abgeschieden.

Diese Ausscheidung ist nach Simpson gegenüber der durch die Nieren zu sehr vernachlässigt worden. Besonders bei Perniziosa sei die Ausscheidung durch die Fäzes sehr groß, vor allem während der Fieberperioden und der unmittelbar darauf folgenden Tage.

Auch Ross sah während eines Perniziosaanfalles (Annals of Tropical Medicine, Liverpool, Vol. 4, Nr. 3) nur sehr geringe Urobilinurie. Dieselbe erreichte ihr Maximum mit 63 mg während der ersten Fieberperiode. Nach Ausbruch des Schwarzwasserfiebers zeigte sich dagegen in den Fäzes während 6 Tagen eine Urobilinmenge von 32,5 g pro Tag, die nachher auf 0,1 g pro die fiel.

Nach Kiewiet de Jonge (1904) ist Urobilinurie in der Regel bei T. und Perniziosa nur mäßig erhöht. Trat endgültige Entfieberung ein, so kehrte der Urobilingehalt in wenigen Tagen zum normalen zurück. Fraga (vgl. Lit. unter Folgeerscheinungen der M.) fand Urobilinurie überhaupt nur in 50 % der Fälle, Jebens (1920) bis zu 14 Tagen nach einem provozierten Anfall.

Justi dagegen beobachtete Urobilinurie stets bei akuter M., sehr ausgesprochen nach allen Erstlingsfiebern und schweren Rezidiven. Spuren fand er bei T. noch nach 2½—11 Wochen, bei

Perniziosa nach 4—11 Wochen, worauf es allmählich verschwand. Nach BALLERSTEDT (1924) bewirkte die Art der Pa. keine Unterschiede in der Ausscheidung des Stuhl- und Harnurobilins.

WERNER sah die Urobilinurie sogleich nach dem Fieberanfall verschwinden, was ich im Weltkriege bei gewöhnlichen T.-Rezidiven bestätigen konnte. Da die Entstehung der Urobilinurie durch den gesteigerten Blutzerfall und die bei M. sich zuweilen findende relative Funktionsbehinderung der Leber bedingt ist, wird sie in direktem Verhältnis zu diesen beiden Faktoren und zur Energie der Therapie stehen.

Wahrscheinlich ist es hierdurch zu erklären, daß in keinem meiner unkomplizierten leichten und mittelschweren Fälle Urobilinurie länger als 2—3 Tage nach erfolgter Entfieberung zu finden war. Die Verschiedenheit der Resultate ist vielleicht z. T. auf die betreffenden Methoden des Nachweises zurückzuführen. Vgl. unter Diagnose.

JUSTI macht mit Recht darauf aufmerksam, daß, wenn die Urobilinurie nach einem Anfall längere Zeit anhält, dies als Beweis einer Komplikation (Zirrhose, Gumma, Abszeß) anzusehen ist.

Funktionsprüfung der Leber bei Malaria.

Ein Organ mit so wichtigen Funktionen wie die Leber kann natürlich je nach der Schwere der Infektion in mannigfaltigster Weise auf die Schädigungen reagieren, die die hypothetischen Toxine und die histologischen Veränderungen bei M. bedingen. Die moderne experimentelle Forschung war daher bestrebt, durch Funktionsprüfungen etwaige Störungen schon intra vitam festzustellen.

Als bestes Funktionsprüfungsmittel erwies sich nach den Untersuchungen von SACHS, LÉPINE und STRAUSS die Lävulose, die sich der Glykose, Saccharose und Laktose gegenüber als überlegen erwies. Bei Störung der Leberfunktion erscheint die Lävulose schon nach Verabfolgung geringer Mengen wieder im Urin. Dieselbe reduziert und gärt bekanntlich wie der Traubenzucker, dreht aber die Ebene des polarisierten Lichts nach links (Drehung ungefähr 92°).

Nachweis der Lävulose nach SELIWANOFF-BORCHARDT. Aufkochen des Harns und gleicher Menge 25% offiz. Salzsäure mit einigen Körnchen Resorcin, Abgießen in eine Schale, Alkalisieren mit Natr. carbonicum, Ausschütteln mit Essigäther, der sich bei Vorhandensein von Lävulose gelb färbt.

POZZILI gab seinen Malarikern, wenn er Diabetes mellitus ausschließen konnte, Lävulose auf nüchternen Magen und zwar 1,8—1,30 g pro Kilo Körpergewicht, da eine noch größere Dose, z. B. 1,8—1,9 pro Kilo, schon bei Gesunden Lävulosurie auslösen kann; bei Kindern gab er im Durchschnitt nur 1 g pro Kilo Körpergewicht. Anwendung fand nur Lävulose von MERCK in feinst pulverisierter Form. Auch wurde vermieden, Lävulose gleich nach dem Chinin zu geben. Er kam zu ähnlichen Resultaten, wie sie DE BLASI schon im Jahre 1908 veröffentlicht hatte; danach ist alimentäre Lävulosurie ein fast ständiges Vorkommnis bei akuter M. sowohl als auch bei chronischer. Die Ausscheidung der Lävulose ist während der Akme des Fiebers vermehrt, um im allgemeinen in der dritten h nach der Verabreichung das Maximum der Ausscheidung zu erreichen und bis 8 bzw. 9 h anzuhalten. Die Chinindarreichung hat wenig Einfluß auf die alimentäre Lävulosurie.

Nach BASILE findet sich alimentäre Lävulosurie beständig, sowohl bei bestehender wie auch bei soeben abgeklungener M. Letzteres hätte seinen Grund darin, daß die histologischen Veränderungen in Leber und Milz nach Abheilung der M. zunächst noch bestehen bleiben. ARTHUR MAYER (Lit. Kap. XI) vermißte sie in leichteren Fällen stets.

FRAGA (l. c.) prüfte die Funktion der Leber auch mit Hilfe der Ausscheidung von Methylenblau (nach Injektion von 5% Lösung). Indes waren die Resultate widersprechend.

Glykosurie scheint bei der M. praktisch keine Rolle zu spielen vgl. auch H. SEIDELIN (1922). Reduzierende Substanzen sind im M.-Urin zwar schon häufiger gesehen, die deutliche Reaktion des Traubenzuckers aber nur selten und vorübergehend während des Anfalles. Echten Diabetes konnte jedenfalls Verf. bisher nicht mit Sicherheit auf M. zurückführen.

Lüthi will aber während des Intermittensanfalles Zucker im Urin gefunden haben, ebenso Joschida und Castellani und Willmore (1922) in 2 Fällen, wo ohne Diät durch Ch. Heilung erzielt wurde, ferner Jebens (1920) in einem Falle. J. vermutete als Grund innersekretorische Störungen, insbesondere des Pankreas. Adrenalin erzeugte später Glykosurie wie in der Norm. Über Beziehungen von Malaria zur nephrogenen Glykosurie im Sinne G. Klemperer's ist m. W. noch nichts bekannt geworden.

In diesem Zusammenhange sei erwähnt, daß die englischen Ärzte bei den Eingeborenen Ostindiens häufig Glykosurie gefunden haben, was mir bei den sicher noch mehr durch M. infizierten, ebenfalls auf Vegetabilien angewiesenen Eingeborenen Kameruns nicht gelang. Hier spielen scheinbar Rassenfragen und nicht die M. eine Rolle.

Nach de Langen und Schut soll überhaupt die Blutzuckermenge in den Tropen bei Mensch und Tier, ganz unabhängig von der Rasse, höher sein als in Europa und zwar um 30 bis 75%, ohne daß eine Ursache dafür aufzufinden war, während der Harnsäuregehalt des Blutes bei gesunden Eingeborenen, Chinesen und Europäern in Batavia gleich dem in Europa war.

Glykuronsäure-Ausscheidung war nach Porak u. Tixier (1918) in 10 Fällen chron. macedon. Malaria stark vermindert, um nach Heilung der M. wieder zur Norm zurückzukehren.

B. Magentätigkeit.

Raymond und Salignant haben bei 30 Malarikern, die weder Alkoholismus noch Dysenterie zeigten, in einem erheblichen Prozentsatz anfangs angeblich eine Vermehrung der Salzsäurebildung festgestellt.

Mehrere dieser Fälle zeigten paroxysmusartig auftretende Schmerzen 2—5 h nach der Mahlzeit. Bei sechs Kranken mit schwerem Allgemeinzustande fanden sie indes normale Magensekretion. Verf. konnte in der Apyrexie bei gewöhnlicher T. in 18 Fällen keine Sekretionsstörung feststellen.

Dagegen scheinen bei chron. M., speziell bei Perniziosa mit Verdauungsbeschwerden, Störungen der Magendrüsen häufiger zu sein.

Novak u. Toman (1919) fanden in 200 Fällen bei 39% Achylie, bei 91 Kachektikern in 45% vollständigen Mangel von HCl, bei 15 schwer kachektischen in 60%, bei 109 nicht kachektischen in 34%, nach ihrer Ansicht bedingt durch Atrophie der Magenschleimhaut infolge der M. Weinberg (1920) sah bei 15 F. chron. M. mit dyspeptischen Beschwerden 7mal HCl abwesend oder nur in Spuren. Vgl. auch Furnichi (Trop. Dis. Bull. 1920, 15. 11, S. 344) und M. Weinberg (1920).

C. Nierentätigkeit.

Die Prüfung der Nierenfunktion nach den modernen Prinzipien hat bei M. praktischen Zweck nur bei wirklichen durch die M. gesetzten Schädigungen.

Crespin und Lelouche (1908) prüften die Sekretionsfähigkeit der Niere bei M., indem sie 10 Malarikern Methylenblau während des Fieberanfalles verabreichten.

Sie fanden, daß während des Froststadiums, also während höherer arterieller Spannung, Methylenblau nicht oder schlecht ausgeschieden wird. Während des Hitzestadiums, also während der Abnahme der arteriellen Spannung, tritt eine intermittierende Ausscheidung mit 1 oder 2 Intermissionen ein. Am Ende des Anfalles solle dann die Methylenblauausscheidung stärker werden.

Harn bei Malaria.

Reaktion: Ist bei unkomplizierter M. eine sauere. (Über die Unterschiede der rein chemischen (Titrations-)Azidität und der sog. aktuellen, die durch die Konzentration der im Harne vorhandenen H-Ionen bedingt ist, vgl. d. klin. Taschenbücher.)

Menge. Bei T. und Q. soll die Gesamtmenge während 24 h angeblich etwas höher, bei Perniziosa öfter etwas niedriger als normal sein. Ich habe in der Beziehung zwischen T. und Q. einerseits, Perniziosa andererseits keinen deutlichen Unterschied gefunden. Man muß hierbei natürlich von den Fällen absehen, wo durch Erbrechen und starke Diarrhöen der Flüssigkeitsgehalt des Körpers überhaupt beeinflußt wird. Während des Fieberanfalles ist der Urin infolge der vermehrten Wasseraufnahme (starker Durst) meist vermehrt. Das Minimum der Urinausscheidung

fällt in die Zeit der Apyrexie (reichliche Absonderung von Wasser in Form von Schweiß durch die Haut).

Rem-Picci hat etwa in 1/3 seiner Fälle nach dem Fieberanfall Polyurie gefunden, welche wenige Tage bis 1 Monat dauern konnte bei täglicher Produktion bis zu 6 Litern, besonders nach T. und Q.! Das spez. Gew. konnte trotzdem hoch sein. A. Plehn und Ziemann beobachteten dagegen nach M. mit Schwarzwasserfieber Fälle von vorübergehender Polyurie bis 3 Liter pro Tag, wo das spez. Gew. des Urins sich kaum oder nur wenig über 1,000 erhob. Wir müssen die Polyurie als Selbsthilfe des Organismus betrachten, um die Stoffwechselprodukte des Fiebers fortzuschaffen. Nach Dumas ist die Polyurie unbeständig.

Von jener Polyurie trennt Rem-Picci noeh eine chronische Form bei chronisch M.-Kranken und Kachektikern. In seltenen Fällen konnte sich aus dieser postmalarischen Polyurie angeblich ein Diabetes insipidus entwickeln!

Manson will nach Beendigung des Fiebers eine periodische Polyurie besonders an den Tagen, an denen ohne die eingetretene Heilung ein Anfall hätte erwartet werden können, bemerkt haben. Ich konnte das bisher nicht bestätigen.

Auch Untersuchungen über den Valenzwert des Malaria-Urins, eine Zahl, die man bekanntlich aus der Multiplikation von Δ = (Gefrierpunktserniedrigung des Harns) × Harnmenge gewinnt, um zu ersehen, ob die Gesamtausfuhr der harnfähigen Stoffe eine normale ist oder nicht, fehlen noch.

Das spezifische Gewicht ist trotz der erhöhten Menge desselben wegen der gelösten Substanzen an Uraten und Phosphaten usw. vermehrt.

Gesamtstickstoff. Die Ausscheidung ist, wie in jedem Falle von toxischem Eiweißzerfall, meist höher als normal, besonders in den ersten Fieberstunden. Nach dem Fieberanfall kann dieselbe nach Dumas (1902) wieder sinken. Die Höhe der erreichten Temp. hat auf die Menge der Stickstoffausscheidung keinen Einfluß.

Harnsäure. Nach Rem-Picci soll während des Fieberanfalles eine etwas größere, vor dem Fieberanfall eine geringere Menge ausgeschieden werden als normal. Dieselbe stammt bekanntlich aus dem Zerfall der Nukleinsubstanzen, deren Umsatz völlig von dem des Eiweiß und damit auch des Harnstoffes zu trennen ist. Da die Zersetzung der Nukleine sowohl die der Nahrung wie die des Organismus betrifft, müßte es bei Verabreichung einer purinarmen Kost (Käse, Milch, Brot) gelingen, isoliert den Abbau der Nukleine des Organismus beim Malariker zu finden, d. h. also den endogenen Harnsäurewert. Benhamon (1921) und seine Mitarbeiter fanden bei 7 Perniziosafällen 6 mal Vermehrung des Harnstoffs im Blute und im Liq. cerebro-spinalis und zwar auf 1,3—2,7 pro Liter gegenüber 0,3 bei gewöhnlichen Anfällen. Anstieg über 2,0 sollte infaust sein! Weitere Untersuchungen wären nötig.

Über das Verhalten der Oxalsäure, der Hippursäure, ferner des Xanthins und der aromatischen Oxysäuren können wir hier hinweggehen. Die Gesamtkreatininausscheidung sah M. Bürger (1921) in 6 Fällen erhöht. Sie betrug maximal pro Kilo Körpergewicht 23,0—49,1 mg täglich. Der Anstieg der Kreatininausscheidung fiel in die Fieberperiode, des Kreatins in die folgenden h. (In der Hälfte der Fälle sank mit der Wiederholung der Anfälle die Gesamtkreatininausscheidung. Nach Horbaczewski stammen die Harnsäure und die Xanthinbasen besonders aus dem Zerfall der Leukozyten. Phenol, Hydrochinon und Kresol, die im Harn als Ätherschwefelsäure ausgeschieden werden, können in Fällen von schweren Gallenfiebern angeblich vermehrt sein.

NaCl-Ausscheidung

ist bekanntlich bei vielen fieberhaften Zuständen vermindert, vermehrt in der Rekonvaleszenz und bei Resorption von Ergüssen und Exsudaten. Über die Bestimmungen des NaCl (nach Mauer) vgl. die Handbücher.

Nach Rem-Picci und Caccini besteht im Gegensatz dazu bei M. in den ersten h des Anfalles neben der starken Urinvermehrung auch eine Vermehrung der Chloride, worauf eine Verringerung bis zum Abfall des Fiebers erfolgt. Auch während der Rekonvaleszenz kann bisweilen eine beträchtliche Vermehrung des NaCl stattfinden, gleichzeitig mit der Polyurie. Auch Freund (1918) sah im Fieberanstieg Erhöhung der Chloride, dagegen in der Apyrexie Verminderung.

Über die Ausscheidung der Kaliumsalze bei M. ist noch wenig bekannt. ELFER und PURJESZ (1914) prüften dieselbe bei einem Fall von schwerer T. Derselbe blieb 2 Tage unbehandelt, bekam dann 4 Tage lang täglich 1½ g Chininsulfat und dann wieder 2 Tage nicht. Sie beobachteten einen hohen Stickstoffverlust während der Fieberperiode. Es kam zu einer Verminderung der Kaliumausscheidung in Urin und Fäzes, die noch anhielt, nachdem die Verminderung an Natriumchlorid nicht mehr nachweisbar war. Weitere Untersuchungen wären zur Entscheidung der Frage notwendig.

Phosphate. Diese sind nur während des Fieberanfalles beträchtlich vermindert, während die Urinmenge, wie erwähnt, oft stark vermehrt ist. Vgl. auch FREUND (l. c.).

Nach dem Fieber kommt es meist zu einer sofortigen Vermehrung der Phosphatausscheidung. Oft sieht man, wenn Chinin mit Erfolg gegeben, eine derartig starke Phosphaturie, begleitet von Polyurie, daß man eine während des Fiebers stattgehabte Retention der Phosphate im Organismus annehmen muß (vielleicht auch von anderen Substanzen mit toxischen Eigenschaften). Bei dieser massenhaften Ausscheidung von in dem Körper angehäuften Stoffen kann es angeblich zu einer postmalarischen Nephritis kommen (?).

Eisen. Nach COLASANTI und JACOANGELI ist im Malariaurin mehr Eisen enthalten als normal. Man wird das in Verbindung bringen mit der Zerstörung der r. Bl.

Nach GIEMSA fand sich in sechs fieberhaft verlaufenden, mikroskopisch festgestellten Fällen von M. locker gebundenes Eisen im Urin. Die Menge desselben stand zur Zahl der Pa. in gewissem Verhältnis und schwand nach Abtötung der Pa. durch Ch. Nach Heilung der M. wird das Eisen, wie überhaupt beim normalen Menschen, nur in festgebundener Form ausgeschieden.

COLASANTI und JACOANGELI fanden auch in den Fäzes den Eisengehalt bei Malarikern vermehrt. Sie bringen denselben in Beziehung zu der vermehrten Gallebildung in der Leber, welche im Anschluß an die vermehrte Zerstörung der r. Bl. bei M. insbesondere bei Perniziosa, auftreten kann.

Inwieweit die interessanten Untersuchungen M. B. SCHMIDT's über den Eisenstoffwechsel nach Milzausschaltung auch für die M. noch Bedeutung gewinnen werden, steht noch dahin.

Serumalbumin (vgl. spez. Pathologie) verschwindet, wenn überhaupt vorhanden, meist mit oder kurz nach dem Aufhören des Fiebers. Nachweis bekanntlich mit Essigsäure-Ferrocyankalium, 20% Acid. sulfosalicyl. usw.

Globulin findet sich meist in Verbindung mit dem Albumin. Nachweis: Zusatz von etwas Ammoniak zum Urin. Einige Zeit stehen lassen, filtrieren und Mischung des Filtrates mit gleichem Volumen kaltgesättigter Ammonium-Sulfat-Lösung. Ist Globulin vorhanden, Trübung bzw. flockige Fällung.

Albumose und Peptone werden bekanntlich im Gegensatz zu den Eiweißkörpern durch Hitze und Säure nicht ausgefällt. Daher Nachweis nach Ausfällung der Eiweißkörper mit der bekannten Biuret-Probe nach dem Verfahren von HOFMEISTER und DEVOTO-BANG. Sie sind bei M. mindestens selten, haben also keine praktische Bedeutung.

BOTAZZI und PENSUTI wollen Pepton vor und während des Anfalles gesehen haben.

BENCE-JONES'scher Eiweißkörper. In der M.-Literatur m. W. nur von F. PLEHN als sporadischer Befund erwähnt. Da er besonders bei Affektionen des Knochenmarkes gefunden wird, müßte auf ihn bei schwerer Reizung des Knochenmarkes durch die M. geachtet werden.

Nachweis: Urin, falls nicht sauer, säuern mit einigen Tropfen Acid. acetic. und langsam erwärmen. Es tritt dann bei 50—60° zunächst milchige Färbung, dann Gerinnung ein, bei stärkerer Erhitzung bis nahe zum Sieden teilweise oder völlige Auflösung, bei Abkühlen wieder milchige Trübung und darauf faserige flockige Ausscheidung. (Vgl. weiter die Handbücher.)

Die Azetonkörper, β-Oxybuttersäure, Azeton und Azetessigsäure finden sich gelegentlich bei starker Inanition infolge von Perniziosa.

Indikan mehr als in den geringen normalen Mengen in Fällen von schwerer Perniziosa mit erheblicher Darmstörung, wenn es unter Fäulnisvorgängen zur Bildung von Indol aus dem Tryptophan des Eiweißes kommt. Bezüglich Nachweis vgl. die Taschenbücher der klin. Diagnostik.

Diazo-Reaktion sahen THAYER und HEWETSON, MANNABERG, MARCHIAFAVA, BIGNAMI und ZIEMANN in einigen Fällen von schwerer Perniziosa. Nach AUSTREGÉSILO kam dieselbe nicht zur Beobachtung. HORCICKA sah sie bei T. in 7,48%, bei Q. in 12,35%, bei Perniziosa in 33,24% der Fälle.

Jedenfalls steht sie an diagnostischem Wert, wie auch E. SAUPE betont, weit hinter der Urobilinogenreaktion mit EHRLICH's Benzaldehyd. Nach ANTRIC u. NEUMANN, zit. nach SAUPE, schließt in Verdachtsfällen „Negativer Diazo bei positiver Urobilinogenreaktion bei sonst gesunder Leber zu Beginn Typhus und Paratyphus aus und spricht für M. Negative Urobilinogenreaktion schließt M. aus und spricht für Typhus und Paratyphus, positiver Diazo bei negativer Urobilinogenreaktion um so mehr."

Nach ROSCHDESTREWASKI, erwähnt nach HORCICKA, tritt die Diazoreaktion bei T. nicht auf; jedoch wäre sie bei M. mit unregelmäßigem Typus vorhanden, was zweifellos zu viel gesagt ist.

Toxizität des Urins. ROQUET und LÉMOINE fanden angeblich Vermehrung derselben nach dem Fieberanfalle, ebenso BOTAZZI und PENSUTI.

Vielleicht hängt die vermehrte Toxizität des Urins nach dem Anfall zusammen mit der durch die Malaria-Pa. bewirkten Produktion toxischer Stoffe, welche durch die Nieren ausgeschieden werden müssen. Eine praktische Bedeutung dürften diese Befunde noch nicht gewonnen haben, um so weniger, da es verhältnismäßig selten zu einer Schädigung der Nieren bei M. kommt.

Das Malariaurin-Sediment weist Nierenepithelien, Zylinder und r. Bl. auf bei M.-Nephrose bzw. Glomerulo-Nephritis, bei Blutzerfall aus dem Hb. stammendes Pigment in Form einer amorphen, gelbrötlichen Masse oder feinerer oder gröberer Körner, die im Gegensatz zu Bilirubin unlöslich in Kalilauge sind. Seltener sind Hämatoidinkristalle und Nadeln.

Alle diese Gebilde sind aber nicht für M. charakteristisch. SALVATORE fand auch ockergelbes Hämosiderin bzw. schwärzliches Pigment von Hämatin (?) im Harn bei Hämolyse! URIOLA will im Malariaurin zuweilen sogar blaue Pigmentkörnchen gefunden haben (?) und SINTON pigmentierte Leukozyten, selbst in Fällen, wo die M. schon lange Zeit zurücklag (?). Verf. hat das bisher nicht bestätigen können.

Schweiß.

Versuche mit Kaninchen ergaben angeblich, daß auch der Schweiß Malariakranker eine erhöhte toxische Wirkung haben kann, wie es bei anderen Infektionskrankheiten auch der Fall ist. Zuweilen hat der Schweiß einen direkt stinkenden Geruch.

Literatur

über Stoffwechsel der Malariker.

1905 AUSTERGÉSILO, A., Über die Diazoreaktion bei den tropischen Krankheiten. Arch. f. Sch. u. Trop.-H. N. 5.
1917 AUTENRIETH, W., Über kolorimetrische Bestimmungsmethoden. Münch. m. Woch. 8.
1924 BALLERSTEDT, Das Verhalten des Urobilins bei M. Arch. f. Sch. u. Tr.-Hyg. H. 3.
1908 BASILE, Levulosuria alimentare nei malarici. Policlinico, Sez. prat. Fasc. 3.
1921 BENHAMON, JAHIER & BERTHÉLÉMY, Azotémie et Paludisme. Pathogénie de certains accès pernicieux. Presse Méd. N. 92.
1899 BENVENUTO, Sul valore clinico della glicosuria alimentare. 10. Congresso di med. int. Roma.
BOTAZZI e PENSUTI, La tossicità dell' urina dei malarici. Sperimentale. Florenz Jahrg. 48.
1921 BÜRGER, MAX, Beiträge zum Kreatininstoffwechsel. III. Über die Ausscheidung von Kreatinin u. Kreatin im Fieberanfall. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. B. 12. H. 1—2.
1922 CASTELLANI, A. & WILLMORE, J. G., Malarial Glycosuria. Brit. Med. Jl. 25. Febr. S. 330.
1895/96 COLASANTI, G., e JACOANGELI, T., Il ferro nelle feci malariche. Bull. R. Accad. Med. Roma.
1895 Dieselben, Die Ausscheidung des Eisens bei Malaria. Jahresbericht über die Fortschritte der Tierchemie von Prof. Dr. MALY. S. 582.
1908 CRESPIN et LELOUCHE, La perméabilité rénale dans l'accès palustre. C. R. Soc. Biologie. 38.

1902 Dumas, R., Modifications de l'excrétion urinaire provoquées par l'accès paludéen. Ann. d'hyg. et de médec. colon. S. 108.
1914 Elfer, A. u. Purjecz, B. v., Beiträge zur Ausscheidung des Kaliums bei einer Malaria-erkrankung. Biochem. Zeitschr. 64. Bd.
1920 Faeruichi, T., Gastric Juice of Malarial Patients. Tairan Sgarrai zasshi (Jl. of the Formosa Med. Soc.) N. 206—207.
1911 Giemsa, G., Über Ausscheidung v. locker gebundenem Harneisen bei Malaria. Arch. f. Sch. u. Trop.-H. 305.
1918 Hijmans van den Bergh, A. A., Der Gallenfarbstoff im Blute. Verlag Johann Ambrosius Barth, Leipzig.
1890 Horbaczewski, Sitzungsber. d. Kaiserlich. Akad. d. Wissenschaften. Wien. Bd. 100. Abt. 3.
1905 Horcicka, Über Diazoreaktion b. Malaria u. Typhus abdomin. Arch. f. Sch. u. Trop.-H. S. 533.
1920 Jebens, Otto, Über Lebererkrankungen u. Glykosurie b. latenter Malaria. Med. Kl. N. 48.
1912 Justi, K., Beobachtungen über Urobilinurie in der Tropenpraxis. Arch. f. Sch.- u. Trop.-H. B. 16. S. 44.
1904 Kiewiet de Jonge, G. W., Het urobilinegehalte der urine bij malaria. Mededeelingen uit het Geneeskundig Laboratorium (Weltevreden) Batavia.
1916 de Langen, C. D. en Schutt, H., De bloedsuiker in de Tropen en haar beteknis by het acclimatiseeren. — Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Ind. B. 56. H. 4.
1920 Dieselben, Onderzoekingen omtrent het urinezuurgehalte van het bloed in de Tropen. Ebenda. B. 60. S. 506.
Lüthi-Boenigen, Malaria und Glykosurie. Korrespond. Bl. f. Schw. Ärzte. 36. Jahrg. N. 7.
1919 Novak & Toman, Über Untersuchungen des Magensaftes bei Malariakranken. W. kl. W. N. 3.
1918 Porak, R. und Tixier, Valeur pratique de la glycuronurie (spécialement étudié dans le paludisme).. Presse méd. N. 50. (Nach Trop. Dis. Bull.)
1911 Pozzilli, P., La funzionalità epatica nei malarici, saggiata col levulosio. Policlinico. Sez. m. H. 11.
1907 Raymond et Salignant, Le chemisme gastrique chez les dyspeptiques paludéens. Caducée. 4.
1895/96 Rem-Picci, Nuovo contributo allo studio della eliminazione dei fosfati. Bull. R. Accad. Medica di Roma.
1894 Rem-Picci e Bernasconi, Sulla eliminazione dei fosfati nelle urine dei malarici. Policl.
1901 Rem-Picci, G. e Caccini, F., Contributo allo studio del recambio dei cloruri nelle malattie acute febbrili. Ricerche sui malarici. Policlinico.
1922 Rieux, G. et Delater, G., Anémie et paludisme. Rév. de Méd. Jahr 39. N. 5.
1914 Schmidt, M. B., Der Eisenstoffwechsel nach Milzausschaltung. Verh. d. Dtsch. Path. Ges. III.
1922 Seidelin, H., Glycosuria of Malarial Origin. Brit. Med. Jl. 18. Febr.
1910 Simpson, G. C. E., On Haemoglobin Metabolism in Malarial Fever (Preliminary Note). Proceedings of the Royal Society, B. Vol. 83.
1908 Tria, La levulosuria alimentare . . . Riforma medica. N. 32.
1920 Weinberg, M., Magenfunktion und Anämie bei chronischer Malaria. Beih. z. Arch. f. Sch. u. Trop.-H. B. 23. N. 4.
1920 Yoshida, T. u. Kö, K., On the Blood Sugar of Malaria Patients. Jl. of the Formosa Med. Soc. N. 206—7.

XIV. Pathologische Anatomie.

A. Allgemeines.

Veränderungen der Parasiten durch den Tod.

Praktisch kommen hier fast nur Perniziosafälle in Frage.

Die betr. Pa. runden sich mehr und mehr und werden scheiben- statt ringförmig.

Auch das Chromatin wird rundlich und bleibt nie exzentrisch.

Die jungen Merozoiten lagern sich in den reifen Schizonten regelmäßig um den zentralen Pigmentblock herum. Das Chr. behält noch seine Färbbarkeit, wenn vom Plasma der Pa. bereits jede Spur verschwunden.

Verhalten des Pigments und Verteilung der Parasiten in der Leiche.

a) Das Malariapigment.

das z. T. scheinbar schon von den Leukozyten selbst aufgelöst wird, haben wir bereits früher als Hämatin festgestellt bzw. als ihm chemisch mindestens sehr nahestehend. Es häufte sich in den Gefäßen innerer Organe an, besonders in Milz, Leber, Knochenmark und Gehirn. Hier liegen die infizierten r. Bl. bzw. die pigmenthaltigen Phagozyten, infolge ihrer größeren Klebrigkeit der Wand der Gefäße an, während sich im freien Lumen der Gefäße die normalen r. Bl. finden können. Betr. Endothelien vgl. Allgem. Pathol.

Je nach der Dauer und Stärke der Infektion und der Prädilektion der Pa. für gewisse innere Organe ergibt sich daher auch eine außerordentliche Verschiedenheit der makroskopischen Befunde infolge des wechselnden Pigment- und Blutgehaltes.

Das M.-Pigment ergab, da es Eisen nur in organischer Form gebunden, wenn auch ziemlich reichlich, enthält, bisher mit Ferrozyankalium nicht die Eisenreaktion unter Bildung von Berlinerblau, (vgl. Reaktion unten unter Hämosiderin).

SEYFARTH konnte neuerdings aber auch aus dem M.-Pigment (T.) Eisen abspalten und durch die Berliner-Blau-Reaktion nachweisen, wenn man die wässerige HCl durch alkoholische HCl (2—5%ige) ersetzt bzw. wenn man Schwefelammonium so lange einwirken läßt, bis sich das Pigment zu lösen beginnt und dann Ferrizyankalium und HCl zusetzt. Von E. MAYER (1922) auch für Perniziosa bestätigt. Vgl. dort auch Literatur über M.-Pigment.

Nach RETTERER kann das Eisen schon in den r. Bl. durch seine Bindung an Nukleo-Proteide seinen metallischen Charakter verlieren.

Das M.-Pigment ist in Äther, Chloroform und zunächst auch in Alkohol unlöslich, ebenso in Säuren, widersteht auch den Eiterungsprozessen, ist dagegen leicht löslich in Alkalien, z. B. Ammoniumsulfat, in denen es einen grünlichen Farbenton gewinnt. Die Zellen, welche es bereits einige Zeit enthalten, färben sich nur schwach mit gewöhnlichen Farben (sind auch oft geschrumpft). Bei ganz chronischen Prozessen färben sie sich gar nicht mehr.

Zuletzt kann es auch ganz verschwinden, selbst aus der Milz. (Vgl. weiter unten.) Verf. fand das mehrfach bei Sektion von erwachsenen Negern, die früher zweifellos M. überstanden.

b) **Hämosiderin** gibt die Eisenreaktion, ist unlöslich in Alkali und in Säure, dagegen schwachlöslich in Alkohol. Man findet es nach voraufgegangener Hämozytolyse in Form kleiner, gelber oder dunkelgelber Körnchen hauptsächlich in Leberzellen, in den KUPFFER'schen Zellen, Endothelien der Kapillaren, Gefäßscheiden und in der Niere, hauptsächlich im Anfangsteile der Tubuli contorti, auch in der Milz, ferner im Knochenmark, Pia mater und Pankreas, nur ausnahmsweise in Leukozyten.

Zur Färbung der hämosiderinhaltigen Organe empfiehlt sich vor allem das Karmin.

Die etwaige Eisenreaktion des Hämosiderin prüft man mit Ferrozyankalium in saurer Lösung. Schnitte werden für einige Minuten in 1%ige wässerige Ferrozyankaliumlösung und dann in eine 1%ige schwacherwärmte Lösung von Salzsäure-Glyzerin gelegt. Sie bleiben darin so lange, bis die blaue Farbe ganz deutlich zum Vorschein kommt. Wenn die Farbe nur schwach kommt, bringt man das Präparat wieder in die Ferrozyankaliumlösung und in Salzsäure-Glyzerin. Man soll aber die Schnitte nicht, nachdem sie angefertigt sind, mit Eisen,

also auch nicht einmal mit einer Nadel, berühren. Das Hämatin bleibt bei dieser Behandlung dunkel, während das Hämosiderin einen blauen Farbenton annimmt.

c) **Eisenfreies Blutpigment** (Hämatoidin) ebenfalls nach Hämolyse entstehend, gibt die Eisenreaktion nicht, dürfte sonst aber dem Hämosiderin nahestehen.

In Fällen von Schwarzwasserfieber oder biliösen Fiebern muß man sich hüten, das Biliverdin in der Leber, welches sich aus dem Bilirubin entwickelt, mit dem Hämosiderin zu verwechseln.

Nur aus differentialdiagnostischen Gründen sei hier noch erwähnt:

d) Formolpigment oder besser Formolniederschlag
findet sich in Organen, die in Formol konserviert sind und zwar außer in Endothelzellen auch in Leukozyten und Muskeln. Es gibt, wie das M.-Pigment, keine Eisenreaktion, ist ebenfalls in Alkalien löslich, beides im Gegensatz zum Hämosiderin und Hämatoidin, und ist also dem M.-Pigment sehr ähnlich. Daher übe man die Vorsicht, nie allein mit Formol zu fixieren.

e) Anthrakose-(Kohlen)pigment.

Schwefelsäure zerstört Anthrakose-(Kohlen)pigment nicht, wohl aber die Blutpigmente (Hämosiderin und Hämotoidin), das M.-Pigment nach einiger Einwirkung.

f) Lipochrome. Eisenfreie, autochthone Pigmente des Organismus und verwandt mit Fett und den Lipoiden. Nach SCHMAUS-HERXHEIMER wäre der Name Lipochrom für diejenigen Pigmente, welche die Schwefelsäure-Jodkali-Reaktion geben, vorbehalten. Dasselbe findet sich z. B. in der Leber bzw. in ihren Sternzellen. Viel verbreiteter im Organismus sind aber die Lipochrome, welche die Schwefelsäure-Jodkali-Reaktion nicht geben, sich aber mit Fettfarbstoffen, z. B. mit Nilblau, färben. Dieselben sind physiologischerweise als bräunliche Körnchen schon in den meisten drüsigen Organen, Leber, Niere, Nebenniere, Hoden usw. vorhanden, auch in den Muskelfasern, besonders des Herzens und in den glatten Muskelfasern. Man findet sie hauptsächlich im Alter und in kachektischen Zuständen bei brauner Atrophie (Abnutzungspigment bzw. Lipofuszin). Dieselben stellen eine Verbindung dar von Lipoid mit Pigment. Lipochrom findet sich auch in den Gehirnkapillaren an der Hirnbasis.

g) Differentialdiagnostisch fast gar keine Bedeutung hat dunkles Pigment in Knorpel, Niere, Haut usw., das bei der äußerst seltenen sog. Ochronose sich findet und auch mit dem Urin ausgeschieden werden kann. Es handelt sich hier um Pigment, welches unter dem Einfluß von Fermenten aus Eiweiß entsteht. (Vgl. Lehrbücher d. pathol. Anatomie.)

Die allgemeinen pathologisch-anatomischen Veränderungen in inneren Organen bei Malaria.

Die teilweise Verschiedenheit in den Angaben der einzelnen Autoren ist mit auf das recht verschiedene Beobachtungsmaterial zurückzuführen. Es ist ein Unterschied, ob man ein Naturvolk vor sich hat, bei dem Alkoholismus, Syphilis usw. auszuschalten sind, wo daher die Malariawirkung rein zutage tritt, oder ob man M. + Alkoholismus + Syphilis usw. traulich vereint vorfindet. Als Faktoren, die pathologisch-anatomische Veränderungen der inneren Organe bei Malaria ausüben können, haben wir

1. die Malaria-Pa. an sich,
2. das von den Malaria-Pa. hervorgebrachte Pigment und die pigmenthaltigen Leukozyten bzw. Endothelien,
3. die mit jedem Fieberanfall wiederkehrenden Hyperämien innerer Organe und die damit sicher wohl in Verbindung stehenden
4. hypothetischen Malariatoxine.

Die Verteilung der Pa. kann dabei in den einzelnen Organen sehr ungleichmäßig sein.

In einem Falle BENDA's (1922) von in Deutschland entstandener Perniziosa mit spontaner Milzruptur waren z. B. die Hirngefäße parasitenfrei, während sich in Milz und Darmmukosa enorme Mengen von M.-Pigment fanden.

In den Kapillaren sind sie öfter derart angehäuft, daß es schon rein mechanisch zu einer Verstopfung derselben kommt (Thrombosis parasitaria). Dieselbe kann schnell vorübergehen, zuweilen aber auch etwas länger bestehen bleiben. Es kann infolgedessen, besonders bei Neigung zur Arteriosklerose, auch zu Gefäßrupturen mit meist punktförmigen Hämorrhagien in der Umgebung der Gefäße kommen. In der Mehrzahl der Fälle können die Hämorrhagien bei Schwellung und Entartung der Endothelien auch per diapedesin stattfinden, und man findet in solchen Fällen auch absterbende Pa. im Gewebe. Es ist klar, daß in den dadurch aus der Ernährung mechanisch ausgeschalteten Teilen regressive Störungen aller Art, besonders lokale Nekrose, eintreten können.

Das, bei Perniziosa manchmal in ganz ungeheurem Maße gebildete Pigment wird, wie wir sahen, von den Leukozyten und Makrophagen in relativ kurzer Zeit in die inneren Organe geschafft, nachdem es zunächst von den Endothelzellen, zuletzt von den perivasalen Lymphscheiden, aufgenommen war. Durch die enorme Anhäufung pigmentierter Makrophagen, als welche die Gefäßendothelien wirken, kann ebenfalls Thrombose der betreffenden Gefäße mit folgender Hämorrhagie entstehen. In den inneren Organen kann vielleicht das Pigment auch, entweder noch in Verbindung mit den Phagozyten oder als Fremdkörper allein, eine Reizwirkung auf das umgebende Gewebe ausüben.

Wie weit die Gewebsstörungen auf die obenerwähnten rein mechanischen Momente, wie weit sie auch auf die bei jedem neuen Anfall neu einsetzenden Hyperämien innerer Organe bzw. auf die hypothetischen, von mir als sicher angenommenen Toxine zurückzuführen sind, dürfte im Einzelfalle nicht ganz leicht zu entscheiden sein. Sehr oft dürften sich die Wirkungen dieser Momente miteinander kombinieren. MARCHOUX scheint ja die Wirksamkeit von M.-Toxinen nicht anerkennen zu wollen während dieselben nach GASKELL u. MILLAR (1920) besonders die Endothelien der Blutgefäße speziell in Herz, Leber, Milz schädigen.

Tatsache ist jedenfalls, daß man, je nach der Länge der voraufgegangenen Infektion, auch lokale Veränderungen der Parenchymzellen, bestehend in

trüber Schwellung und fettiger Degeneration,

angeblich zuweilen auch in Amyloid, sehen kann, wo mechanische Gründe durchaus nicht mit Sicherheit angeführt werden können.

Bei Schnitten von Organen, deren Zellen trübe Schwellung zeigen, färben sich die Zellen statt mit basischen mit sauren Farben oder schwach sowohl mit sauren wie alkalischen Farben.

Das Fett in degenerierten Organen, welche in Osmiumsäure gehärtet sind, färbt sich in einem dunklen Schwarz, welches bei Gegenfärbung mit Safranin deutlich hervortritt.

Amyloid.

Amyloid kann bekanntlich nach allen möglichen Krankheiten auftreten. Man hat es daher auch zu M. in Beziehung gebracht, wenn andere ätiologische Momente auszuschalten waren.

Man kann es schon makroskopisch feststellen, indem man einen Schnitt mit LUGOL'scher Lösung beträufelt, wodurch eine tiefblaue Farbe erzielt wird, entsprechend der Stärke der Degeneration. Auch tritt Metachromasie mit einigen Anilinfarben, Rotfärbung mit Methylviolett, Gentianaviolett und Jodgrün auf. Amyloid ist als eine chemische Verbindung von Eiweißkörpern mit Chondroitin-Schwefelsäure — zu betrachten. Die betreffenden Stellen zeichnen sich durch große Festigkeit aus und blasses glasiges Aussehen, während gleichzeitig das Volumen zunimmt. Besonders befallen werden Wand und Umgebung der kleinen Gefäße.

Insbesondere Amyloid der Nieren soll bei an chronischer Perniziosa erkrankten Kachektikern nach BIGNAMI vorkommen. Hierbei sind besonders die Glomeruli und die Arteriolae rectae be-

troffen. Seltener schon ist Amyloid der Milz, wo das Gefäßnetz in der Umgebung der MALPIGHIschen Körper betroffen ist, der Därme, (besonders die Gefäße in den Darmzotten und der Submukosa) und des Magens.

Zum Unterschiede von Amyloid anderer Ätiologie soll bei M. die Leber weniger durch Amyloid betroffen werden, und letzteres nur in unregelmäßig verteilten kleinen Herden, bei denen die Degeneration in der Peripherie der Lobuli beginnt, auftreten.

ROSENSTEIN sah unter 43 Fällen von Amyloid vier angeblich durch M. entstandene. FRERICHS beobachtete nur drei Fälle, KELSCH und KIENER überhaupt keinen, PEPPER (1921, Spitalul Nr. 1) einen angeblich schon 2 Monate nach M.-Erkrankung mit schwerer Kachexie. Ich selber habe echtes M.-Amyloid noch nicht gesehen. Auch GRALL hält Amyloid bei M. für sehr selten und, falls vorkommend, andere Ursachen als M. nicht für ausgeschlossen.

Möglich, daß mit dem scheinbar immer weiteren Schwinden des Begriffs einer echten M.-Kachexie der Begriff des M.-Amyloids einer gewissen Nachprüfung oder wenigstens Einschränkung bedarf.

B. Spezielles.

1. Befund bei akuter Infektion.

Haut.

Je nach der Länge der Infektion mehr oder weniger blaß, mit einem Stich ins Graugelbliche, bei Gallenfieber mehr gelblich, bei schwerster Anämie direkt wächsern.

Das Herz

ist oft blaß infolge der Anämie, schlaff, dilatiert, zuweilen mit Ekchymosen in Endo- und Epikard.

LEONE (1921) fand in 3 Fällen von synkopalem Herztod durch Perniziosa in den Herzkapillaren Thrombosierung durch zahlreiche Pa. und Pigmentmassen. GASKELL und MILLAR sahen angeblich auch Pa. um den Kern der Herzmuskelfibrillen gelagert (ferner im fibrösen Gewebe der Milztrabekel und in den Sternzellen der Leber als „Latenz"-Formen!?).

Die Lungen

a) makroskopisch, sind je nach der Dauer des Prozesses bald hyperämisch und etwas ödematös, bald anämisch, in den hinteren Teilen wohl stets blutreich,

b) mikroskopisch (Taf. VIb). Die Kapillaren sind manchmal strotzend mit infizierten r. Bl., bzw. pigmenthaltigen Leukozyten oder Pigmentschollen angefüllt. Gefäßrupturen und Blutextravasate sind daher nicht selten.

Man kann, nach Beobachtungen von GRALL und MARCHOUX, in den r. Bl. des Auswurfs von Malarikern unter Umständen sogar mehr Pa. feststellen als im peripheren Blute.

Kommt es zu richtigen broncho- bzw. lobären Pneumonien, handelt es sich stets um Mischinfektion, vgl. den klinischen Teil. Bei der geradezu kolossalen Pigmentierung der Alveolarwände wird die dadurch ermöglichte Reizwirkung auf die Lungen während neuer Fieberanfälle leicht verständlich.

Die Milz.

a) Makroskopisch ist sie infolge der starken Hyperämie stets mehr oder weniger vergrößert.

Das Gewicht, welches im Mittel etwa 150—160 g beträgt, kann um das Fünffache und mehr steigen. Bei der Perniziosa ist die Vergrößerung nicht so ausgesprochen wie bei T. Es wird auch

davon abhängen, ob es sich um jüngere oder ältere Individuen handelt, da die Milz der ersteren leichter der Schwellung fähig ist als die älterer.

Die Farbe wechselt von schokoladenbraun bis schwarz.

Die Konsistenz ist eine sehr weiche, oft breiartige. Zuweilen ist die Pulpa bei akuter M. zerfließend wie bei Typh. abd. Die Neigung zu Rupturen ist bei der Dünnheit der Kapsel im akuten Stadium nicht unerheblich.

Auf der Schnittfläche treten die MALPIGHI'schen Körper weniger deutlich hervor.

Zuweilen ist sie mit der Umgebung leicht verwachsen.

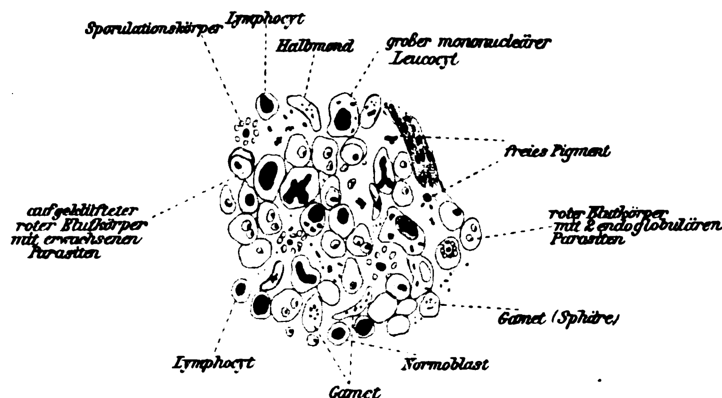
b) Mikroskopisch sehen wir in der Pulpa, deren Zellen häufig Karyokinese aufweisen, eine oft enorme Menge endoglubulärer Malaria-Pa. in jedem Entwicklungsstadium, bei Perniziosa besonders auch Halbmondformen, ferner zum Teil schon absterbende große pigment- und parasitenhaltige Makrophagen von z. T. riesiger Größe. Fig. 56. Ein Beweis für die filtrierende und ev. auch abtötende Tätigkeit der Milz ist, daß sich in den Ästen der Milzvene weit weniger (nach KABELIK meist geschädigte) Pa. und pigmenthaltige Makrophagen finden als in den zuführenden Gefäßen. Die kleinen Lymphozyten, meist auch die polynukleären Leukozyten, sind pigmentfrei, ebenso die MALPIGHI'schen Körper. Vgl. Taf. VIc. Die Endothelzellen, die Lymphscheiden der Gefäße und die Bindegewebstrabekel bzw. die Milzkapsel, enthalten das Pigment erst in chronischen Fällen. Letzteres ist dann mehr nesterweise angesammelt.

Die Leber

ist:

a) makroskopisch, gewöhnlich leicht geschwollen infolge von Hyperämie und der Anhäufung von pigmentbeladenen Makrophagen.

Fig. 56.



Milzausstrich bei akuter Perniziosa (Knabe). Grosseto 1897. (ZIEMANN.)

Die Farbe ist meist schokoladenbraun, zuweilen mit einem Stich ins Grünliche, in seltenen Fällen ins Braun-Schwärzliche. Dieselbe hängt mit dem wechselnden Pigment- und Gallengehalt zusammen. Die Oberfläche ist glatt, die Kapsel gespannt, z. T. adhärent.

Die Konsistenz ist etwas weicher als gewöhnlich.

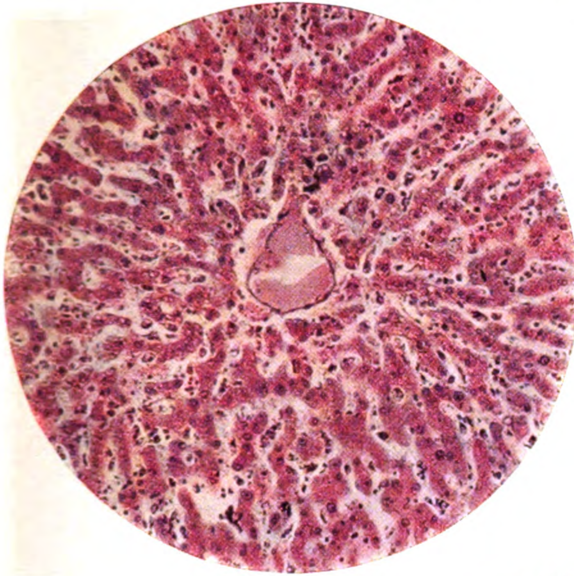
Auf der Schnittfläche ist die Zeichnung der Azini oft etwas verwachsen.

b) Mikroskopisch. (Taf. VI.) In den Vasa intralobularia findet man zahlreiche pigmentierte Makrophagen, welche zuweilen das Lumen der Gefäße zu verschließen scheinen, aber viel weniger Pa. als in der Milz. Die Endothelzellen der Gefäße sind gebläht und enthalten häufig Pigmentschollen und veränderte Pa. Die KUPFFER'schen Sternzellen sind stark pigmentiert und zeigen zuweilen Karyokinese. Niemals findet man in den Leberzellen M.-Pigment, sondern nur die gelblichen Pigmentschollen des Hämosiderins. Die in den zentralsten Teilen der

Organschnitte nach farbigen Photos.

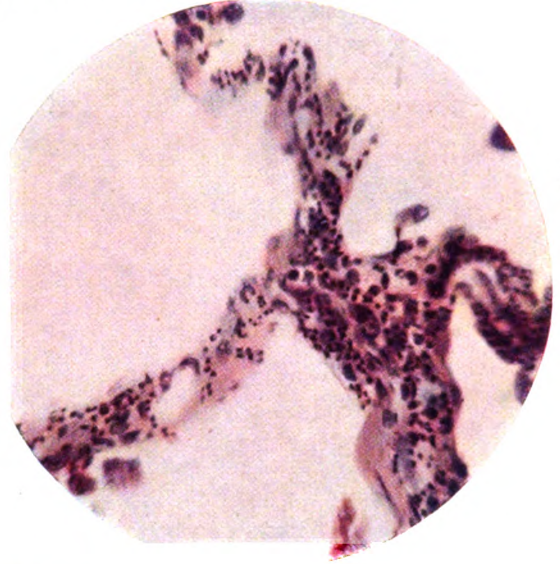
Leber

a



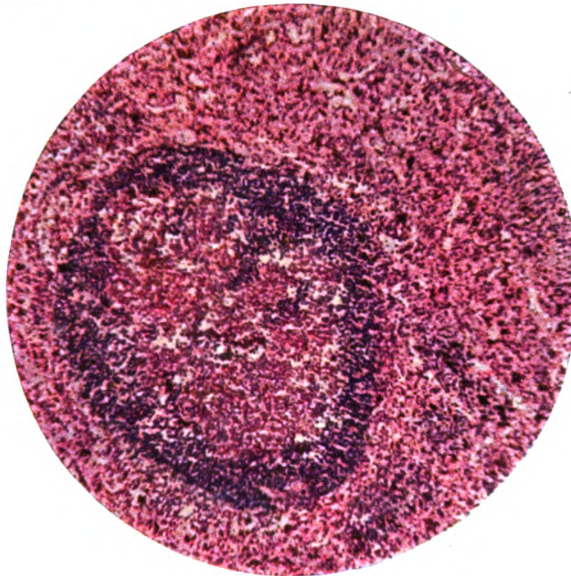
Lunge

b



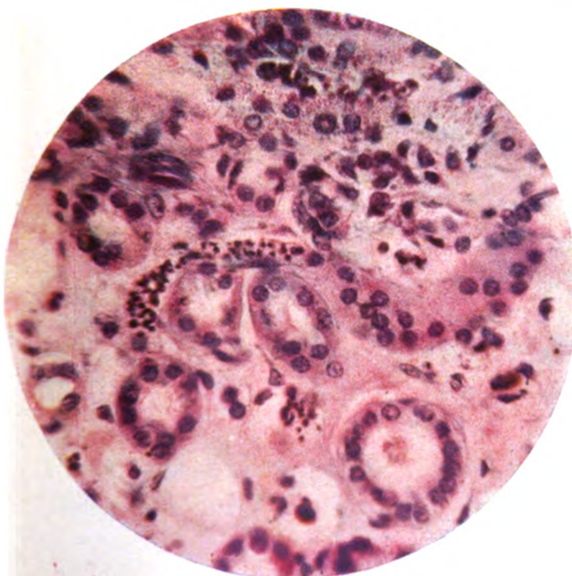
Milz

c



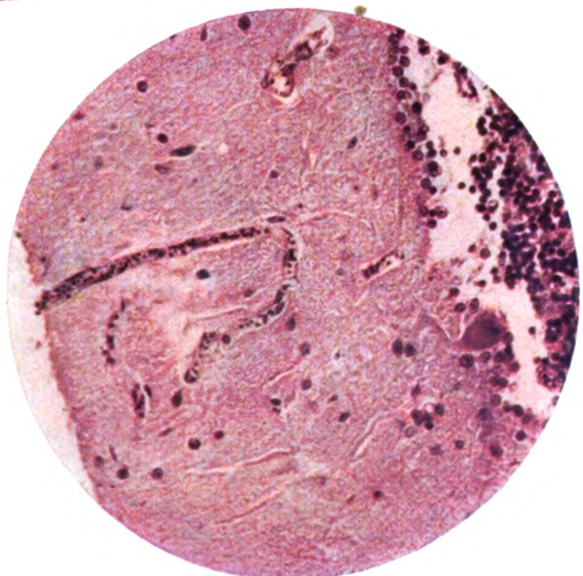
Niere

d



Gehirn

e



Ziemann comp.
Meyer phot.

VERLAG VON JOHANN AMBROSIUS BARTH IN LEIPZIG

Leberläppchen zuerst auftretende Hämosiderinpigmentierung wird nach der Peripherie zu geringer. In manchen Fällen sieht man deutlich trübe Schwellung der Leberzellen, bei der es zu einer schwächeren Färbbarkeit kommt, nicht ganz selten sogar lokale Nekrose.

Nach Grall-Marchoux ist aber die fettige Degeneration sehr selten und sicher nicht auf M.-Toxine allein zurückzuführen. Nach diesen Autoren soll auch der linke Leberlappen weniger Veränderungen aufweisen als der rechte, was wohl noch zu bestätigen wäre.

An anderen Stellen sieht man in den Leberzellen, als Zeichen der Regeneration, auch karyokinetische Kernteilung.

Die Gallenblase enthält meist dunkel gefärbte Galle in reichlicher Menge.

Magen, Gedärme.

Im Dünndarm finden sich oft reichliche Mengen Galle. Im übrigen sind charakteristische Veränderungen, abgesehen von leichtem Pigmentgehalt der Kapillaren der Darmzotten und manchmal etwas Hyperämie, selten zu bemerken. Bei der Perniciosa dysenterica und cholerica kann es indes zu außerordentlich starker Hyperämie der Magen- und Darmschleimhaut kommen sowie zur Schwellung der Solitärfollikel und der Payer'schen Plaques, ja sogar zu Hämorrhagien infolge Verstopfung der Kapillaren durch Pa. und pigmentierte Makrophagen bzw. Endothelien (Fig. 57—58). Wir haben in solchen Fällen den Prädilektionssitz der Pa. in den Gefäßen des Darms, besonders in den Zotten zu erblicken. Es kommt dann zu oberflächlicher Nekrose des Darmepithels mit folgender Infiltration der darunter liegenden Schichten durch Bakterien

Fig. 57.



Schnitt durch eine Darmzotte bei Perniziosa cholerica. Alle Gefäße überfüllt mit infizierten r. Bl., außerdem freies Pigment und pigmenthaltige Leukozyten enthaltend.

Fig. 58.



Schnitt durch die Magenwand bei Perniziosa cholerica. Oberfläche der Schleimhaut nekrotisch. (Nach Marchiafava u. Bignami.) Schwache Vergrößerung.

und Leukozyten, wodurch Sekundärinfektionen ermöglicht werden. Die Regeneration des Epithelgewebes deutet sich, wie in der Leber, durch Karyokinese an.

Nach Grall und Marchoux soll man auch Vergrößerung der Mesenterialdrüsen beobachten können!!

Nieren.

a) Makroskopisch. Dieselben sind, je nach der Dauer und Art der Erkrankung, bald mehr anämisch, bald nur hyperämisch, im letzteren Falle zuweilen leicht

vergrößert. Die Kapsel läßt sich in der Regel gut abziehen. Zuweilen kleine, meist punktförmige Hämorrhagien unter der Kapsel bzw. im Nierenkelch. (Im Innern der Niere finden sich solche Hämorrhagien am ehesten im Abschnitt der Glomeruli.)

b) Mikroskopisch. (Taf VId.) Pa. sind in der Niere, besonders in den Nierenvenen, im allgemeinen erheblich seltener als in Milz und Gehirn. M.-Pigment findet sich hauptsächlich in den Glomerulis und in den Endothelien der Kapillaren, die die Harnkanälchen umspinnen, bzw. in den großen, einkernigen Leukozyten. Es kann daraus eine unter Umständen schon makroskopisch sichtbare Fleckung und Streifung der Schnittfläche sich ergeben.

Die Wände der Glomeruli und das Epithel der Tubuli contorti können trübe Schwellung und Entartung aufweisen, die Tubuli recti zuweilen hyaline und granulierte Zylinder. Im Epithel der Tubuli recti kann man zuweilen auch Hämosiderin mit Hilfe von Ferrozyankalium und Salzsäure nachweisen. Bei schwachem Ausfall der Reaktion muß man die Salzsäure längere Zeit einwirken lassen. Vgl. auch unter chronischer M.

Nebenniere

(vgl. die ziemlich entsprechenden Befunde bei der Leber).

DUDGEON und CLARKE (1919) fanden ebenso wie PAISSEAU und LEMAIRE Nebennierenveränderungen, DUDGEON und CLARKE am häufigsten eine Reduktion der fettigen Lipoide der Rindensubstanz, in 5 Fällen auch Kapillarthrombosen, Hämorrhagien und degenerative Rindenveränderungen. Vgl. auch Kap. XVI (Nebennieren).

Pankreas, Genitalorgane, Lymphdrüsen

scheinen im allgemeinen wenig Pa. und daher auch weniger Veränderungen aufzuweisen. Sehr zahlreich kann aber wiederum der Pa.-Befund sein im

Fett der Baucheingeweide, wie die Befunde DOCK's und BIGNAMI's ergaben.

BIGNAMI sah infolge dieser enormen Anfüllung der Kapillaren durch Pa. und pigmentierte Makrophagen einmal sogar eine dunkle gelbrötliche Farbe dieses Fettgewebes.

Das Knochenmark.

a) Makroskopisch. Das Mark ist hyperämisch, sehr pigmentreich, rotbraun und von weicher Konsistenz. Das gelbe (Fett-) Mark der langen Röhrenknochen kann sich bei längerer bzw. stärkerer M.-Einwirkung allmählich in das rote Mark der kurzen Knochen verwandeln und dann ebenfalls die oben erwähnten Eigenschaften gewinnen.

b) Mikroskopisch. Man sieht bei akuter M. alle Entwicklungsstadien der Pa., vor allem auch die sonst nicht sichtbaren jugendlichen Gameten und pigmenthaltigen Makrophagen, sowohl innerhalb wie außerhalb der Gefäße, nach KABELIK aber fast nie reife Halbmonde.

Gehirn und Rückenmark.

a) Makroskopisch. In der Schädelhöhle sind die venösen Sinus meist strotzend mit dunklem Blut gefüllt. In den meisten Fällen mit Erscheinungen von seiten des Gehirns zeigen sich die Hirnoberfläche sowie auch die Hirnhäute stark hyperämisch, leicht ödematös und mehr oder weniger getrübt (infolge lymphozytärer Rundzellen-Infiltration).

LAVERAN und neuerdings auch DÜRCK sprechen, im Gegensatz zu BIGNAMI sogar von dem Vorkommen einer (auf derselben Basis entstandenen) eitrigen Malaria-Leptomeningitis. In den Maschen der Hirnhäute, in den Ventrikeln und an der Hirnbasis oft etwas seröses Exsudat. Besteht die Krankheit schon längere Zeit, können die Hirnhäute und das Hirn natürlich auch recht anämisch sein. Dieser Befund wäre an sich also für M. durchaus nicht charakteristisch, da ähnliche Erscheinungen auch bei anderen Infektionskrankheiten vorkommen können.

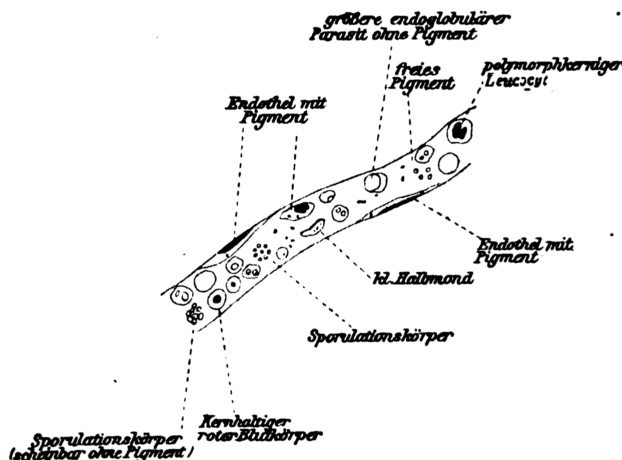
In einigen Fällen bemerkte Dürck in der dunkleren Rindensubstanz auch größere oder kleinere verschwommene hellere Flecken, die durch geringere Pigmentierung bedingt waren.

Charakteristisch ist aber die Anhäufung der Malaria-Pa. und des Pigments in den Hirngefäßen, wodurch die ganze Substanz der Rinde und der großen Ganglien ein dunkelgraues bzw. schiefergraues, manchmal fast schwarzgraues Ansehen gewinnen kann. Man sah dies Verhalten 1910 in Kamerun enorm ausgesprochen bei aus Deutsch-Südwestafrika eingeführten Hottentotten.

b) Mikroskopisch. Taf. VIe u. Fig. 59. Wie bei Trypanosomeninfektion kann die lymphozytäre Rundzelleninfiltration auch die größeren Gefäße perivaskulär begleiten, voraussichtlich eine Folge der Toxinwirkung. Im allgemeinen scheinen die kleinen Arterien und Venen weniger parasitenreich zu sein als die Kapillaren und mehr die älteren Formen zu beherbergen. (Vgl. Kap. IV Schluß.) In der Umgebung der mit infizierten r. Bl. und pigmentierten Leukozyten (Makrophagen) ausgestopften und dilatierten Hirnkapillaren kann man, wie schon erwähnt, auch punktförmige Hämorrhagien sehen.

Dieselben kommen scheinbar im Zerebrum häufiger vor als im Zerebellun, besonders in der weißen Substanz dicht unter der Rinde, und manchmal mehr diffus, manchmal gruppen-

Fig. 59.



Hirngefäß. Fall von Perniziosa, kl. Knabe. Grosseto i. Italien 1897. (Original.)

förmig. Nach Dürck ist im Kleinhirn mehr die graue Substanz betroffen. Einmal sah er überhaupt nur im Kleinhirn zahlreiche, sehr dichte Herde. Er nennt die Erscheinung „punktförmige hämorrhagische Enzephalitis" (Flohstich-Enzephalitis). Es handelt sich hierbei um graurötliche, auf der Schnittfläche nicht zerfließende, meist feinere Punkte. Im Anschluß daran können sich, wie auch Margulis feststellte, deutliche perivaskuläre, nekrotische Herde herausbilden, die durch Neuroglia ersetzt werden. Das häufigere Auftreten der Hämorrhagien gerade in der weißen Substanz führt Bignami auf die geringere Entwicklung des Kapillarnetzes und das feinere Lumen der Kapillaren daselbst zurück.

Zuweilen kommt es auch zu stärkeren Hämorrhagien in der Hirnsubstanz. Ziemann beobachtete einen solchen Fall bei Perniziosa, der allerdings durch Schwarzwasserfieber kompliziert war, wo in der Gegend der linken dritten Stirnwindung sich ein handflächengroßer Erguß gebildet hatte. Es kann das bei Thrombosierung eines größeren Gefäßes eintreten.

Zu Degeneration der Ganglienzellen und damit zu schweren Hirnerscheinungen kann es aber scheinbar auch allein durch Toxinwirkung kommen, ohne daß man Hämorrhagien infolge der Gefäßthrombose zu sehen bekommt.

Bignami empfiehlt zur Darstellung dieser Veränderungen, besonders in den großen und kleinen Pyramidenzellen, Methylenblau oder Magentarot.

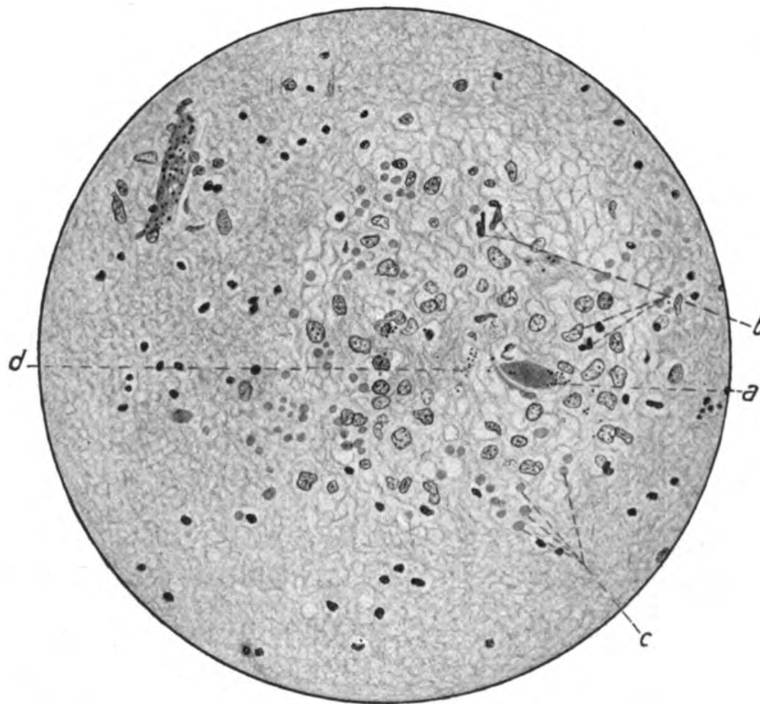
Lafora berichtet von einem Fall von Malariakoma bei Perniziosa, bei dem die meisten Ganglienzellen stark degeneriert waren und ausgedehnte Chromatolyse mit trüber Schwellung

zeigten, während Nukleus und Nukleolen noch normal waren. Die Neurofibrillen waren deutlich entartet; die Neurogliazellen waren besonders in der Nähe der Gefäße vermehrt.

Diese schon von Lafora erwähnte und in ihren Einzelheiten bereits von Alzheimer geschilderte Gliazellenwucherung, die sich ja auch bei der progressiven Paralyse und Endarteritis bei Sklerose der Hirngefäße finden kann, also für M. an sich nicht charakteristisch ist, tritt nach Dürck bei M. im Gehirn besonders an der Grenze von Rinden- und Marksubstanz auf (hauptsächlich perikapillär).

Dieselbe kann schlauchartig die Gefäße bzw. die Kapillaren umgeben oder in Form isolierter Knötchen bzw. etwas größerer Herde auftreten, welch letztere schon makroskopisch sich als graue bzw. graurötliche Flecken infolge späterer Erweichung (Umwandlung der Glia- in Körnchenzellen) bemerkbar machen können. Die wuchernden, amöboiden Charakter gewinnenden Gliazellen

Fig. 60.



Subkortikales Malariagranulom des Großhirns. (Nach Weingartner.) a zentrale Kapillare mit Stase, b Kerne wandernder Gliazellen, c Untergehende Erythrozyten, d Malariapigment.
Aus: Archiv f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 24, 1920, Nr. 7.

(Trabantzellen) dringen nach Alzheimer zwischen die Ganglien vor und in dieselben zu ein oder mehreren ein, wodurch die Zellenfortsätze verloren gehen, der Ganglienzellkern zur Seite gedrängt und die Ganglienzelle selber verkleinert und vakuolisiert wird. Gleichzeitig wird die letztere metachromatisch gegenüber Anilinfarben (Toluidinblau).

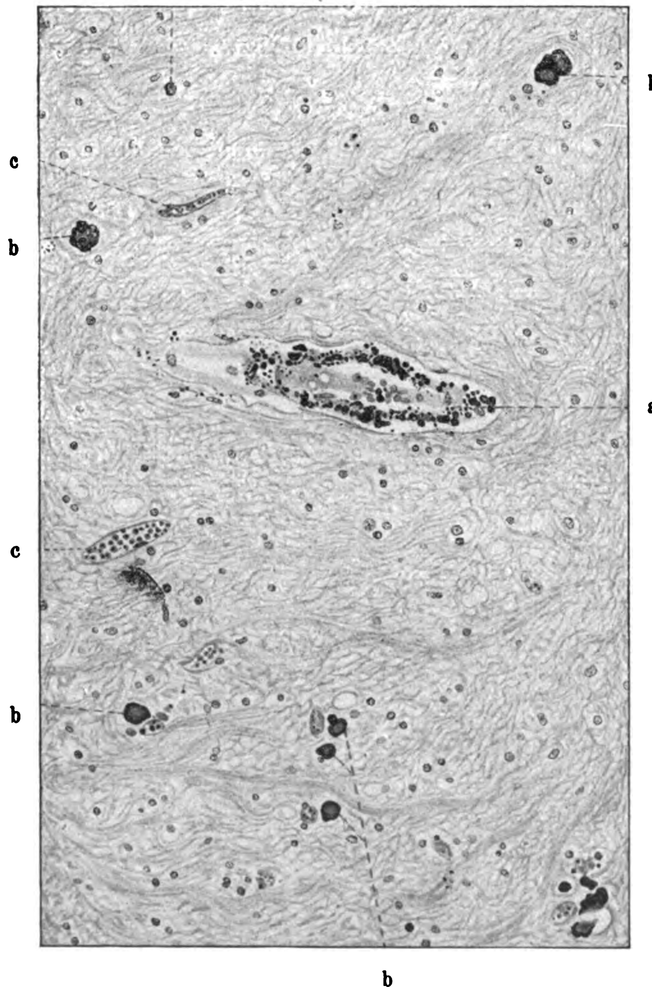
Dürck glaubt, daß die toxische Schädigung der Ganglienzelle das Primäre sei, und daß die betreffende geschädigte Zelle chemotaktisch auf die in der Nähe befindlichen Gliazellen wirke, welche nun einen schützenden Wall gegen weitere Schädigungen durch die in den Gefäßen befindlichen Parasiten bilden.

Wirklich charakteristisch für perniziöse Hirnmalaria ist nach Dürck aber das Auftreten der umschriebenen Knötchen von Gliazellengewebe (Fig. 60).

Dieselben liegen hauptsächlich in der weißen Substanz, unmittelbar unter der tiefsten Rindenschicht, und haben im anatomischen Bau größte Ähnlichkeit mit jungen submiliaren Tuberkeln, weshalb sie in die Reihe der „infektiösen Granulome" zu stellen seien. Diese „Malariagranulome" Dürck's, für die wir Analoga im Zentralnervensystem auch bei Trypanosomiasis und Chagaskrankheit haben, können mit den schon früher erwähnten punktförmigen Hämorrhagien verbunden sein, brauchen es aber nicht. Der Plasmaleib der Gliazellen des Knötchens ist nach D. in eine Anzahl feinster Fäserchen aufgelöst, die mit dem umgebenden Stützgewebe in Verbindung stehen.

Innerhalb der Knötchen sind höchstens noch einige blaßgefärbte, verquollene Markfaserreste zu sehen, während die Achsenzylinder meist erhalten sind.

Fig. 61.



Verkalkte Präkapillare im Corpus striatum. a Verkalkte Präkapillare, b Kalkkörnchen im Gewebe, c Pigmentgefüllte Kapillaren. Nach A. Weingartner.
Aus: Archiv f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 24, 1920, H. 7.

Auf Grund des Vorstehenden dürften wir also wahrscheinlich annehmen, daß die in einem Gefäße befindlichen Pa. bzw. deren Toxine auch durch eine scheinbar unverletzte Gefäßwand hindurch eine schädigende Wirkung auf die Ganglienzellen ausüben können. Vgl. auch die schönen neueren Arbeiten Dürck's (Literatur).

Weingartner konnte in einem Falle von Perniziosa die Befunde von Dürck bestätigen und fand in diesem Falle auch in verschiedenen durch mechanische oder toxische Wirkungen geschädigten Bestandteilen des Gehirns Kalkablagerungen. (Fig. 61.) Vgl. auch Seyfarth (1920).

In einigen Fällen BENDA's und CHRISTELLER's (mündliche Mitteilung), ferner bei künstlich infizierten Paralytikern, (MÜHLENS u. KIRSCHBAUM (1921)) konnten übrigens Malariagranulome nicht festgestellt werden. Vgl. auch ROSENBURG (1923) l. c.

Es ist klar, daß mehr oder weniger bleibende Bildungen, wie Narben nach den schon längst bekannten Hirnhämorrhagien bzw. wie die eben erwähnten Gliazellenwucherungen, eine Fülle der verschiedensten klinischen Folgeerscheinungen seitens des Gehirns zeitigen können. Daher kann uns auch das relativ häufige Auftreten von Symptomen der multiplen Sklerose bei perniziöser M. infolge des anatomischen Sitzes der erwähnten Herde nicht verwundern.

Das Rückenmark

zeigt dieselben Verhältnisse wie das Zerebrum bzw. Zerebellum, ebenso die

Retina.

Auch hier tritt nach den Untersuchungen GUARNIERI's aus den erwähnten Gründen Stase auf, besonders in den Venen der Chorioidea, und Ödem der Lymphgefäße. Die Hämorrhagien betreffen besonders die äußeren Lagen. Bemerkt sei noch, daß die Endothelien der Retinagefäße nach GUARNIERI nicht phagozytär wirken.

2. Befund bei chronischer Infektion.

Da die schädigenden Momente, Pa., Pigment, Hyperämie, Toxine immer aufs neue einwirken, wird die Neigung zu trüber Schwellung, fettiger Entartung, lokaler Nekrose und Vermehrung des Bindegewebes immer ausgesprochener und dauerhafter, vgl. besonders bei der Milz.

Das Herz

ist schlaff, dilatiert, mit fettiger Degeneration der Muskulatur, öfter atrophisch. Die Farbe hängt von dem Grade der Anämien und des Pigmentgehalts ab.

Lungen.

In unkomplizierten Fällen dürften, außer Anämie und Pigmentierung, keine charakteristischen Veränderungen vorhanden sein; vgl. Befund bei akuter Malaria.

Milz.

a) Makroskopisch. Die Milz ist in chronischen Fällen sehr vergrößert. Die Form wird eine plumpere, mehr rundliche. Indes ist bei Perniziosa in endemischer Tropengegend die Volumenvergrößerung sowohl bei Europäern wie bei Farbigen relativ gering. Verf. beobachtete in Grosseto in Italien (epidem. Malaria) eine Milz mit einem Gewicht von 3,2 kg. In Kamerun stieg in meinen Fällen das Gewicht nicht über 800 g. Vgl. Weiteres unter „Milzindex". MANNABERG beobachtete einmal Verknöcherung der gesamten Kapsel. Subkapsuläre Infarkte kommen vor.

Die Farbe wechselt, je nach der noch vorhandenen Infektion und der Menge des Pigments und ist im Durchschnitt dunkelbraunrot bis schiefrig.

Die Konsistenz ist derb. Auf dem Durchschnitt treten die Trabekeln deutlich als weißliche Stränge infolge der Hypertrophie des Bindegewebes hervor.

b) Mikroskopisch. Nach eingetretener Verminderung der Hyperämie und Umwandlung von nekrotischen Herden in der Pulpa zu hyperplastischen sammelt sich das Pigment in der Peripherie der MALPIGHI'schen Körperchen haufenweise an, um sich nach den Gefäßscheiden und den bindegewebigen Septa einschließlich Milzkapsel zu konzentrieren und schließlich vollständig zu verschwinden. Nach BIGNAMI kann es während der Wanderung des Pigments längs der Gefäß-

lymphscheiden zu zystischer, lokaler oder multipler Erweiterung derselben kommen. Infolge der stellenweisen Nekrose des Pulpagewebes und der Hypertrophie der Septa kommt es auch zu einer Dilatation der Gefäße, z. T. unter Bildung kavernöser Sinus und fortschreitendem Schwunde der Pulpazellen der Follikel (Fig. 62).

Die Neubildung des Pulpagewebes geht von den Resten desselben bzw. von den sich vergrößernden MALPIGHI'schen Körperchen, unter Produktion neuen lymphoiden Gewebes, aus.

Bei jedem neuen Fieberanfall können sich die erwähnten Erscheinungen wiederholen, und wir haben schließlich den derben, festen „Milzkuchen", dessen völlige Rückbildung oft selbst nach Jahren nicht mehr möglich ist.

Die Leber

a) makroskopisch, ist vergrößert, in Ausnahmefällen sogar bis 4—5 kg schwer und von glatter Oberfläche, zeigt aber nicht selten perihepatitische Auflagerungen bzw. Verwachsungen. Die Farbe hängt von dem Grade des Blut- und Pigmentgehaltes ab und schwankt, je nachdem es sich um ein Aufflackern eines akuten M.-Prozesses bei chronischer M. oder um ein Latenzstadium handelt, von dunkelbraunrotgelb bis zu mehr schieferiger Färbung.

b) Mikroskopisch. Das im Lumen der dilatierten Kapillaren vorhandene M.-Pigment der Makrophagen tritt mehr und mehr in die Endothelzellen und in die perivasalen Lymphräume sowie die KUPFER'schen Sternzellen über, aber nie in die eigentlichen Leberzellen. Den Transport in die perivasalen Lymphräume besorgen die Phagozyten. Schließlich gelangt es in das perilobuläre Bindegewebe, wodurch die Abgrenzung der Azini schon makroskopisch bedeutend deutlicher wird. Gleichzeitig tritt eine Hyperplasie dieses Bindegewebes auf (Fig. 63).

Außer der oben erwähnten Dilatation der Kapillaren finden wir jetzt auch eine Stauung der perivasalen Lymphräume mit folgender Dilatation, wohl bedingt durch Verstopfung infolge der pigmenthaltigen Makrophagen bzw. durch die Proliferation des perilobulären Bindegewebes, möglicherweise auch, wenigstens lokal, durch die stellenweise eintretende Nekrose des Lebergewebes.

Im Parenchym finden wir stellenweise trübe Schwellung und Nekrose von Leberzellen mit gleichzeitigem Ersatz durch Bindegewebe bzw. vikariierende Neubildung von Bindegewebe in der Umgebung. Eine Bildung neuer Leberläppchen ist damit nicht verbunden.

In den betreffenden Stellen sieht man deutliche Karyokinese der Zellkerne und Bildung von Riesenzellen. Möglich, daß das anfangs besonders in der Umgebung der Vasa intralobularia in den Leberzellen sich findende Hämosiderin auch zu trüben Schwellungen bzw. Nekrosen beitragen hilft. Jedenfalls verschuldet die Dilatation der Kapillaren, in Verbindung mit der Wucherung des perilobulären Bindegewebes und der lokalen Hyperplasie des Leberparenchyms, die oft starke Volumenzunahme. Nach einigen Monaten ist das M.-Pigment selbst aus dem perilobulären Bindegewebe verschwunden.

Malaria und Zirrhose der Leber.

Differentialdiagnostisch gegenüber dem chronischen M.-Lebertumor käme nur die hypertrophische Zirrhose in Frage. Diese unterscheidet sich aber von der chronischen Malarialeber schon durch die ganz bedeutend stärkere Neubildung von Bindegewebe, Neubildung von Gallenkapillaren und die dadurch bedingte Durchtränkung des Leberparenchyms mit Galle. Vgl. weiteres unter „Folgeerscheinungen der M. bei den einzelnen Organen".

Atrophie der Leber bei chronischer Malaria.

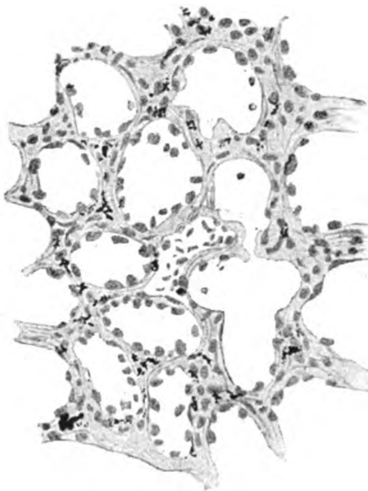
Nach BIGNAMI kann es bei Malarikern auch zu einfacher Atrophie der Leber infolge von Pfortaderthrombose kommen oder infolge von allgemeinem Marasmus

nach erschöpfender Krankheit oder progressiver Anämie. Eine Regeneration von Lebergewebe findet in diesem Falle nicht statt. Wir haben dann eine kleine, ziemlich harte Leber, mit glatter oder fein granulierter Oberfläche und kleinen Lobuli, um die herum sich sehr wenig Bindegewebe findet.

Därme.

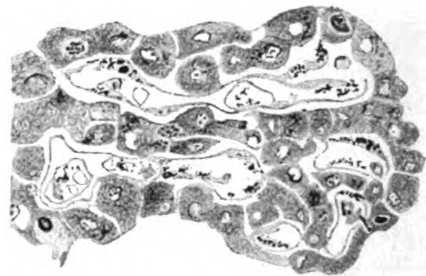
Die PAYER'schen Plaques sollen deutlicher hervortreten und nach GRALL-MARCHOUX zuweilen ulzeriert sein bzw. der Epitheldecke entbehren. Auch Blutextravasate bei chronischer M. werden beschrieben.

Fig. 62.



Chronischer Milztumor mit enormer Dilatation der Milzgefäße und starker Atrophie und Pigmentation der Milzpulpa. Das Milzgewebe hat ein kavernöses Aussehen gewonnen.

Fig. 63.



Leber bei Perniziosa nach mehreren Rezidiven.

Kapillaren dilatiert. Endothelien geschwollen und pigmentiert. Kerne der Leberzellen z. T. in Degeneration. Innerhalb der Kapillaren sieht man verschiedene Makrophagen und wenige infizierte r. Bl. (Nach MARCHIAFAVA und BIGNAMI.) Vgl. Monographien.

Nieren.

Nach KELSCH und KIENER kann es zu dem pathologisch-anatomischen Bilde einer Glomerulonephritis oder großen weißen Niere, unter Umständen mit sekundärer Schrumpfung, kommen. Im allgemeinen scheint eine dauernde Schädigung der Nieren infolge der M. selten zu sein; vgl. unter „Folgeerscheinungen".

Knochenmark.

Die fortschreitende Umwandlung des gelben Knochenmarks in rotes Mark, (vgl. Befunde bei akuter M.), wird bei längerem Bestehen der Infektion noch deutlicher. Indes wird diese Umwandlung in der Mitte der langen Röhrenknochen nur in Ausnahmefällen erreicht. Das Fettgewebe schwindet immer mehr, um einem sehr gefäßreich werdenden Gewebe mit zahlreichen Mark- und Riesenzellen Platz zu machen. In letzteren findet lebhafte Zellteilung statt. Infolge der Vermehrung des Stützgewebes und der Verdickung der Gefäßwandungen wird auch die Konsistenz des Knochenmarks fester. Besonders pigmentreich sind die großen einkernigen Markzellen. Das Pigment verschwindet nach allen bisherigen Beobachtungen aus dem Knochenmark weit eher als aus der Milz, da diese Bildungsstätte der r. Bl. sich der schädlichen Fremdkörper eher zu entledigen sucht.

Pathologische Anatomie bei Tertiana und Quartana.

Bei zwei Fällen von Q. (von MARCHIAFAVA und BIGNAMI beobachtet) und einem Fall von T. (beobachtet von BURKER), bei denen es im Anschluß an eine Komplikation durch Nephritis bzw. Spinalerkrankung zum Exitus kam, zeigte sich in den inneren Organen ein ganz ähnlicher pathologischer Befund wie bei Perniziosa, nur daß die Verteilung der Pa. eine gleichmäßigere war und Hämorrhagien sowie Zeichen einer Degeneration des Parenchyms der drüsigen Organe fehlten.

Literatur

über pathologische Anatomie.

1910 ALZHEIMER, Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Neuroglia und ihrer Beziehung zu den Abbauvorgängen im Nervengewerbe. Histolog. Arbeiten. Bd. 3. H. 3.
1917 BENDA, C., Demonstration des Sektionsbefundes bei einem Fall von M. M. m. W. 11.
1922 Derselbe, Sektionsfall von Malaria tropica. Berl. Med. Ges. 1. 2. 1922. Berl. Med. Kl. N. 9.
1921 BENHAMOU, JAHIER & BERTHELMY, Azotémie et paludisme; pathogénie de certains accès pernicieux. Presse Méd. B. 29. N. 92.
1896 BENVENUTI, E., Contributo all' anatomia patologia delle perniciose. Policl. 3. N. 16.
BIGNAMI u. MARCHIAFAVA, vgl. unter Monographien.
1893 DOCK, Pernicious malarial Fever. American Journal of the medical Sciences.
1917 DÜRCK, H., Über die bei Malaria perniziosa comatosa auftretenden Veränderungen des Zentralnervensystems. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. Bd. 21. H. 7.
1901 EWING, JAMES, Contribution to the pathological Anatomy of malarial Fever. Jo. Exper. Med. N. 5.
1913 FERGUSON, A. R., Splénomegalie et cirrhose hépatique en Egypte. Rev. méd. d'Egypte, N. 12.
1913 FRAGA, CH., La Folie dans le Paludisme Chronique. Rev. de Méd. Vol. 33. N. 10.
1861 FRERICHS, Leberkrankheiten. Braunschweig.
1917 GASKELL, S. F. a. MILLAR, W. L., Studies on malignant malaria in Macedonia. Quart. jo. of med. Bd. 13. N. 52.
1887 GUARNIERI, Le alterazioni del fegato nella malaria. Atti della R. Accad. Med. di Roma.
1922 HERXHEIMER, Grundriß d. patholog. Anatomie. Wiesbaden, J. F. Bergmann.
1917 KABELIK, Einige Bemerkungen zur Pathogenese und Pathologie der Malaria. W. kl. W. N. 51.
1875/76 KELSCH, Contribution à l'anatomie pathologique des maladies palustres endémiques. Arch. de physiol. norm. et pathol.
1889 KELSCH u. KIENER, Maladies des pays chauds. Paris, Baillière et fils.
1912 LAFORA, G. R., On the Changes of the Nervous System in Pernicious Malaria and the Neurological Sequelae resulting from Malarial Toxemia. Jl. f. Psychol. und Neurol. 19. Aug. N. 4—5.
1912 LÖHLEIN, M., Beiträge zur Pathologie der Eingeborenen von Kamerun. Beih. 9. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg.
1898 MAC CALLUM, W. G., Notes on the pathological changes in the organs of Birds infected with Haemocytozoa. Journal of Experimental Medicine. Vol. 3. N. 1.
1913 MARCHIAFAVA, Über Malaria perniciosa. Deutsche med. Wochenschr. Jahrg. 39. N. 33.
1915 MARGULIS, M. S., Zur Frage der pathologisch-anatomischen Veränderungen im Gehirn bösartiger Malaria. Neurol. Centralbl. Vol. 33. N. 16—17.
1922 MAYER, ED., Über Eisenreaktion am Malariapigment. VIRCHOW's Arch. f. Path., Anat. u. Physiologie u. f. kl. Med. 240. Bd. H. 1/2.
1910 MOLLOW, W., Zur Klinik der Malariadysenterie. Malaria. Bd. 2. H. 3. S. 148.
1913 NICHOLLS, L., Cirrhosis of the liver of malarial origin. J. trop. med. a. hyg. Bd. 16. N. 11.
1903 PEWNITZKY, A., Material z. Frage d. pathol. Anatomie d. perniziösen Sumpffieber mit besonderer Berücksichtigung der Veränderungen im Großhirn. Arch. f. Sch. u. Trop. S. 245.
1917 PICK, F., Ein Fall von Malaria (perniciosa comatosa oder comitata cerebralis). D. m. W. N. 8.
1898 REM-PICCI, G., Sulle lesioni renali nella infizione malarica. Il Policlinico. Vol. 5.
1916 RETTERER, De l'origine et de l'état du fer dans les hématies des mammifères. C. R. de la Soc. de Biol., Bd. 79. N. 7.

1920 SEYFARTH, C., Erfahrungen über tropische Malaria. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin. Bd. 134. H. 4 u. 5.
1921 Derselbe, Pathologisch-anatomische Befunde nach Malariainfektionen bei Paralytikern. Chemische Untersuchungen des Malariapigments. Verhandl. d. Dtsch. Pathol. Ges. 18. Tagung. Jena.

Einteilung der Malariafieber.

Die früheren Einteilungen der Fieber nach der Schwere der Symptome (febres mites et graves), nach der Jahreszeit (Frühlings-, Sommer- und Herbstfieber), nach dem Typus (ob intermittierend, kontinuierlich oder remittierend), ob in langen Zwischenräumen oder nicht, sind aufgegeben. Allgemein ist nunmehr die Einteilung nach den Parasitenarten durchgeführt. Wir unterscheiden daher

1. **Tertiana,** bedingt durch den gewöhnlichen T.-Parasiten.

2. **Quartana,** bedingt durch den Q.-Parasiten. (Beide Fieber haben in unkomplizierten Fällen keine Neigung perniziös zu werden, zeigen meist steile Fieberkurven und sind leicht durch Chinin zu beeinflussen.)

3. **Perniziosa,** bedingt durch die Gruppe der Perniziosa-Pa. Ich betone nochmals, daß der Begriff „Perniziosa" nicht auch den klinischen Begriff einer ganz besonderen Gefährlichkeit in jedem Falle umfassen soll. Er soll eben nur andeuten, daß die durch jene Pa. bedingten Fieber, im Gegensatz zur gewöhnlichen T. und Q., ohne entsprechende Behandlung lebensgefährlich werden **können.**

SACHAROFF nannte unsere Perniziosa Febris meridiana. R. KOCH nannte sie Tropika. Der Begriff „Tropika" hat sich in der Deutschen Literatur leider vielfach eingebürgert, obgleich der Verbreitungsbezirk der Perniziosa-Pa. sich durchaus nicht auf die Tropen beschränkt.

Trotz gewisser parasitologischer Unterschiede bieten alle diese Perniziosafieber klinisch so viel Gemeinsames, daß sie unter allen Umständen zusammen besprochen werden müssen.

XV. Spezielle Pathologie der Malariafieber.

A. Quartanafieber

ist durchschnittlich die regelmäßigste sämtlicher Fieberarten. Man sieht nicht selten Fälle, wo sich Wochen hindurch, fast mit der Genauigkeit einer Uhr, die Anfälle wiederholen. (Vgl. allgem. Pathologie der Malaria.)

Bei genauer Temp.-Messung kann man schon vor Beginn des Schüttelfrostes ein leichtes Steigen der Temp. bemerken. Es findet das leicht seine Erklärung, weil die Teilung der Q.-Pa. in den ersten Anfängen schon 24 h vor Beginn des Schüttelfrostes im gefärbten Präparat festzustellen ist.

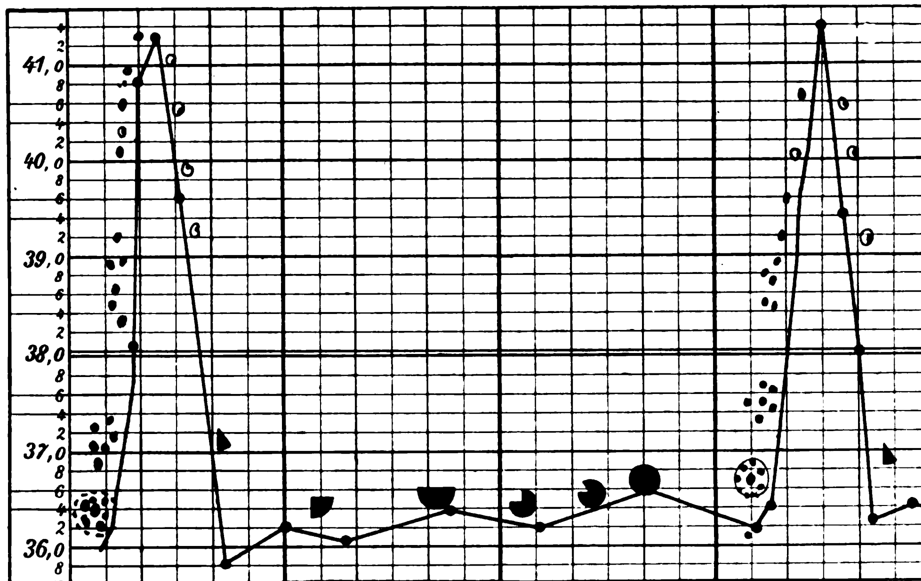
Das Froststadium dauert meist etwa 1—2 h, der ganze Anfall gewöhnlich nicht länger als 8—10, nur ausnahmsweise bis zu 24 h. Das Befinden in der Apyrexie kann im Gegensatz zur Perniziosa vollkommen normal sein.

Im Einklang mit der Einförmigkeit und der ungemeinen Regelmäßigkeit der Q. steht auch, daß die Pa. nicht die Neigung zeigen, sich allzu stark zu vermehren. Man sieht fast stets nur eine beschränkte Anzahl derselben im Blute.

HOPE fand Q.-Pa. nur bis zu 2—3, T.-Pa. nie mehr als bis zu 20, Perniziosa-Pa. manchmal bis zu 100 in jedem Gesichtsfelde.

Allgemein steht die Q. im Rufe, besonders hartnäckig zu sein. In Wirklichkeit scheinen mir von den sog. gutartigen Fiebern die T. mancher Tropengegenden mindestens dieselbe Hartnäckigkeit zu zeigen.

Fig. 64.



Schema für einfache Quartana (mit eingezeichnetem Parasitenbefunde).

Wenn Q. so hartnäckig verläuft, liegt es zum Teil auch daran, daß die Patienten es wegen der milden Symptome unterlassen, genügend oft und reichlich Chinin zu nehmen.

Verbreitung. Vgl. Tabelle, Kap. „Parasiten". Von fast allen Autoren wird das relativ seltene Vorkommen der Q. betont. In Norddeutschland scheint sie früher häufiger gewesen zu sein (WENZEL).

In Italien fand ich im Sommer 1897 verhältnismäßig viel Q. in der Gegend von Crema und von Codigoro bei Comachio. In Gebbia Liberto in Sizilien sollte früher nur Q. vorkommen, während MEREU diese in Nurra (Sardinien) gänzlich vermißte. In Mazedonien war sie im Weltkriege nach allen Autoren mindestens selten. Auch im Süden von Korea soll sie häufiger auftreten als T.; in Formosa dagegen ist sie etwas verbreiteter nur in dem Orte Yensuiko.

In der Küstengegend Kameruns habe ich sie 1904 in Buea (950 m hoch), im Kamerungebirge, sogar bei 50% der Negerkinder gefunden. In dem gesünderen, durchschnittlich viel trockneren Togo in Oberguinea, fand ich dagegen Juli 1900 bei den Blutuntersuchungen von 159 Ewenegern Perniziosa 32mal = 20,13%, T. 1mal = 0,6% Q. 7mal = 4,4%.

Viel seltener ist sie nach BALFOUR im östlichen Sudan, von TAYLOR (1920) in Uganda gar nicht beobachtet, häufig wieder, nach CARPANO (1915), in den Gebirgen Erythräas (aber unter 1000 m), sehr selten scheinbar nach WOODCOCK (1920) in Ägypten.

HOPE fand in Pabna in Nordbengalen Q. sogar als vorherrschende Fieberform, ebenso BAHR in Ceylon. Dasselbe konnte ich bei Untersuchungen der Eingeborenen von Carupano in Venezuela feststellen. Vgl. auch SCHÜFFNER 1919 (Gen. Tijdschr. v. Nederl. Indië) der in Mandailing bei 964 Fällen das Verhältnis von Perniziosa, Q. und T. fand wie 594:234:136.

KELLY & GEIGER (1917) fanden dagegen im nördlichen Sakramento-Tal in Kalifornien nur 1% Q., JACKSON (1921) relativ viel in S. Domingo.

Die Hartnäckigkeit der Q. gegenüber einer radikalen Heilung durch Ch. dürfte wahrscheinlich in dem dichteren Plasma der Q.-Schizonten begründet sein.

Vgl. 1 Fall von JAMES, der im Ancon-Hospital (Panamakanal) 2 g Ch. täglich einen Monat lang erhielt, seinen früheren Malariaplatz nicht wieder besuchte und der doch innerhalb von 3 Monaten mit Q. triplicata zurückkehrte.

Erwähnung verdient noch, daß man nicht selten bei Leuten, welche schon lange an Q. gelitten haben, den ganzen Entwicklungsgang des Pa. im Blute verfolgen kann, ohne daß es im geringsten zu Fieber kommt.

Es handelt sich wohlverstanden um Schizonten, nicht etwa um Gameten.

JAMES sah insbesondere in der Panamakanalzone bei Q. typische Fieberparoxysmen selten auftreten. FROES berichtete in Brasilien von einem mikroskop. festgestellten Fall von Q., bei dem als einziges Symptom sich seit 2 Monaten nur eine jeden 4. Tag 11 a. m. auftretende Urtikaria bemerkbar machte.

Folgekrankheiten, die mit Sicherheit auf die Q.-Infektion zu beziehen wären, sind, entsprechend der relativen Harmlosigkeit der Infektion, gerade nach Q. meines Wissens bisher noch nicht beobachtet. Nur DEEKS berichtet am Panamakanal von häufigem Vorkommen von Nephritis nach Q.

In einem Fall LEGER's und BYCKEWAERT's (1917) kam es indes bei einer gewöhnlichen Q. zum Exitus, trotzdem die Pa. im peripheren Blut nicht zahlreich waren (viel Pa. dagegen im Knochenmark, im Herzmuskel und im Gehirn, wenige in Lunge und Leber und kaum in Milz und Niere). Auch SEYFARTH (Kap. XIV) sah 2 Todesfälle bei Q. in Bulgarien.

SIMONS (1920) beschrieb einen interessanten Fall mit ungewöhnlich kurzem Fieberstadium, schweren klinischen Erscheinungen, hohem Fieber (bis 43,5) und geradezu enormen Schweißausbrüchen.

Nach CHAGAS (vgl. O. CRUZ) (1915) soll am Amazonenstrom auch ein besonderer Typ von Q.-Fieber vorkommen (voraussichtlich bedingt durch eine besondere Varietät des Q.-Parasiten), bei welcher es leicht zu Ödem der Unterschenkel käme?

B. Gewöhnliches Tertianfieber.

Dem bisher im allgemeinen Teile und bei der Q. Gesagten haben wir nur weniges hinzuzufügen. (Bezüglich des Inkubationsstadiums bis zu den ersten Anfällen bei Impf-M. verweise ich besonders auf KORTEWEG (1924).

Auch die T. zeichnet sich im allgemeinen durch große Regelmäßigkeit aus.

Bei Rezidiven sieht man zuweilen eine nur $\frac{1}{2}$—2 h Dauer des Anfalles. Als Beispiel einer gerade bei T. leicht eintretenden Spontanheilung bei Rezidiven füge ich folgende Kurve bei (Fig. 65).

Unregelmäßige oder subkontinuierliche Fieber, bei denen es zu keiner eigentlichen Entfieberung kommt, trifft man bei T. immerhin häufiger als bei Q., besonders bei den Rezidiven.

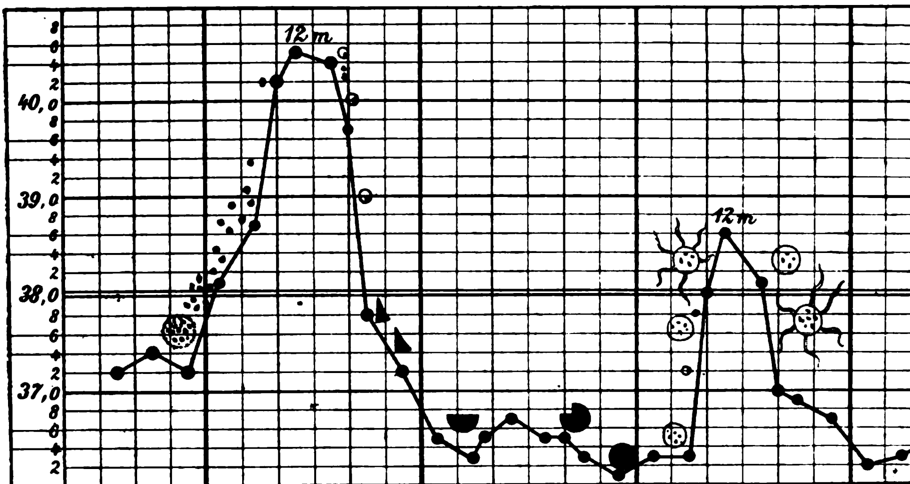
Die klinischen Erscheinungen bei der T. können schon erheblicher sein als bei der Q., auch an einzelne perniziöse Symptome erinnern, aber nur ausnahmsweise in unkomplizierten Fällen allein zum Tode führen.

BILLINGS u. POST beschreiben einen solchen Fall mit Thrombose der Hirngefäße. Fälle von tiefer Bewußtlosigkeit während des Anfalls fand ich mehrfach, noch 1916 während des Weltkrieges mit gleichzeitigen leichten Konvulsionen des Körpers und fortwährendem Hin- und Herschütteln des Kopfes, ferner WURTZ und VAN MALLEGHEN (1917). PHEAR (1920) sah mazedonische T. manchmal sogar schwerer verlaufen als Perniziosa.

Vgl. auch JASTROWITZ (1917), der typhöse bez. pseudoperitoneale Symptome bei T. beobachtete.

ETTINGER sah auch Stupor und Abdominalerscheinungen, die an Typhus abdominalis erinnerten. Auch MOLLOW bemerkte 1 Fall von T. comatosa bei einem 15jährigen Knaben in Bulgarien. Bei der Aufnahme völlige Bewußtlosigkeit, keine Reaktion auch auf Hautstiche, leise Delirien, Greifbewegungen, Gesicht blaß, Haut feucht, Temp. 38,6. Kopf frei beweglich, geringer Trismus, Pupillen mittelweit, gleichweit, reagieren gut auf Lichteinfall. Deutlicher Kernig. Deutlicher Babinskyreflex auf der rechten Fußsohle. Patellarreflexe fehlen. Atmung tief und beschleunigt, schwach. Herpes. Nach Entfieberung nur noch etwas somnolent.

Fig. 65.



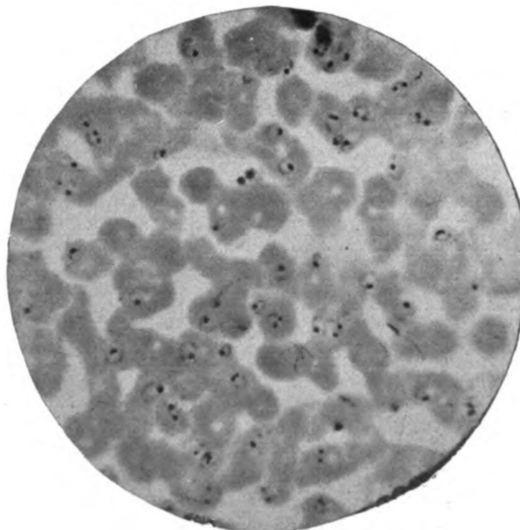
Tertiana simplex mit Spontanheilung. Im 2. Anfalle Auftreten von Gametozyten.

Fig. 66.



Tertiana simplex mit irregulärem Verlauf.

Fig. 67.



Massenhafte Parasiteninfektion. Zahlreiche mittelgroße Ringe bei einem Falle von Perniziosa, der binnen 48 h tödlich verlief. Vergrößerung 800 fach. (Nach Glatzel.)

Aus: Schjerning, Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege, Bd. VII: Hygiene, Art. Wasielewski.

Ewing hat ebenfalls Fälle von T. mit Koma und Nephritis gesehen. Ganz ungewöhnliche Bösartigkeit stellte Lovelace in Brasilien bei T. fest, ferner Taute (1919) bei Eingeborenen des Dorfes Bungu in Deutsch-Ostafrika (z. T. mit blutigen Durchfällen).

Eine Zusammenstellung über Haupterscheinungen, Komplikationen und Nachkrankheiten findet sich bei Mine.

Bei steter Wiederholung der Blutinfektion kann es, wie bei Q. ebenfalls zu chronischer Anämie kommen, die aber niemals die Schwere der durch die Perniziosa bedingten erreicht. Wie hartnäckig die T. bei Mangel von Behandlung sein kann, zeigt ein Fall von Brault, der eine sich selbst überlassene T. erst nach zwölf Anfällen vorläufig abklingen sah.

Die Verbreitung. Vgl. unter Kap. „Parasiten".

Nocht fand bei seinem großen Material in Hamburg T. in 11% seiner westafrikanischen Malariafälle, ich in Kamerun nur in 1,1%.

Vgl. im übrigen „Epidemiologie", „Malariaindex" usw.

C. Die Perniziosafieber.

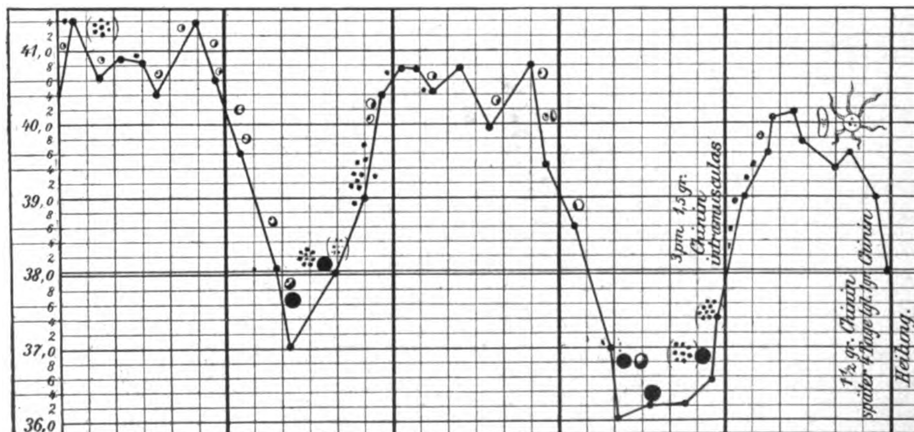
Schon die alten Beobachter trennten die Perniziosa von T. und Q.

a) wegen der Eigenart der Fieberkurven, welche im allgemeinen ein sehr unregelmäßiges Verhalten zu zeigen schienen, und wegen des Bestrebens der einzelnen Anfälle, einander immer näher zu rücken, so daß eine Kontinua entstehen kann.

b) wegen der größeren Resistenz gegen Chinintherapie und der Hartnäckigkeit der Rezidive,

c) wegen der größeren Schwere der klinischen Symptome und der Neigung, ohne Therapie bösartig zu werden.

Fig. 68.



Typus der Tertiana maligna (Perniziosa in Italien) nach Marchiafava u. Bignami. (Parasitenbefund eingezeichnet vom Verf.) Bez. Zeichenerklärung vgl. Fig. 46.

Die Schwierigkeit, bei der Perniziosa den parasitologischen Befund mit dem klinischen in Übereinstimmung zu bringen, ergab sich, wie schon früher erwähnt, daraus, daß der Pa.-Befund im peripheren Blute zuweilen ein äußerst geringer war, da die Hauptperiode der Pa.-Entwicklung, vor allem die Schizogonie, sich in inneren Organen abspielt.

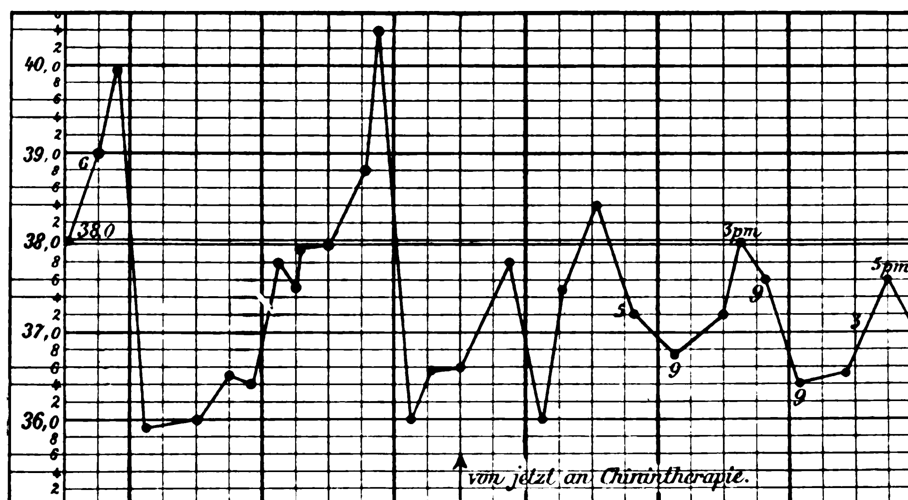
Marchiafava und Bignami gelang es bereits 1891, aus der Fülle der verschiedenen Perniziosafieberkurven eine T. maligna abzusondern.

Die Beziehungen der Fieberkurve der T. maligna zur Entwicklung der Pa. dürften aus Fig. 68 deutlich zu ersehen sein. Wir sehen während des Anfalls die ganz jungen, ringförmigen Pa. in erheblicher Anzahl im Blute, am Tage der meist nur kurz währenden Apyrexie hauptsächlich die größeren Siegelring- oder Scheibenformen mit beginnender Pigmentierung. Diese verschwinden dann in der übergroßen Mehrzahl der Fälle aus dem Blute, um in inneren Organen ihre weitere Entwicklung durchzumachen, während einige weitere Entwicklungsformen im peripheren

Fig. 69.

Tertiana maligna (Perniziosa in Italien) mit tiefen Pseudokrisen. (Nach Marchiafava u. Bignami.)

Fig. 70.



Tertiana maligna (Perniziosa in Italien) mit steileren Kurven. (Ziemann.

Blute sichtbar bleiben (rundliche, homogen aussehende Formen mit Pigmentblock). Die eigentliche Segmentierung findet ebenfalls in inneren Organen statt. Die Sporulationsformen erscheinen daher in der Kurve eingeklammert.

Wie die Kurve zeigt, steigt die Temp. rasch an. Darauf erfolgt nach verschieden langer Dauer ein Abfall, die sog. Pseudokrise, sodann ein neuer Anstieg, der zuweilen noch höher ist als der erste, die präkritische Elevation, zuletzt die eigentliche Krise. Der eigentliche Fieberanfall kann über 24 h dauern, entsprechend der verlängerten Sporulation der einzelnen erwachsenen Pa. **Dieser typische Fieberverlauf ist indes durchaus nicht immer zu sehen.** Der plötzliche Fieberanstieg

kann fehlen, auch die präkritische Elevation. Ferner kann die Pseudokrise so tief werden, daß sie äußerlich einer wahren Krise zu entsprechen scheint (Fig. 69). Insbesondere können die Kurven auch viel steiler und kürzer sein (Fig. 70).

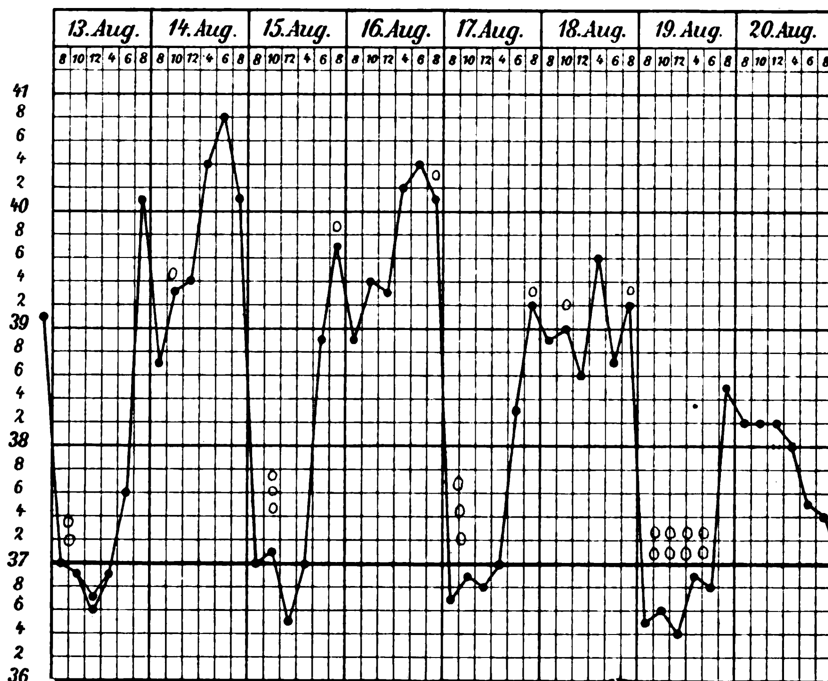
Zuweilen ist die Apyrexie so kurz, daß es überhaupt zu keiner richtigen Entfieberung kommt. Vor allem scheint die Neigung zum Anteponieren

Fig. 71.



Tertiana maligna (Perniziosa) in den Tropen (Kamerun). (ZIEMANN.)

Fig. 72.



Typus der „Tropica“ R. KOCH's (entsprechend der Tertiana maligna in Italien oder der Perniziosa).

vorzuliegen. Es ist nun klar, daß, wenn von vornherein zwei Pa.-Generationen im Blute vorhanden waren, je nach der Verschiedenheit ihrer Entwicklung verschiedene Fieberkurven entstehen mußten (Remittens bzw. T. maligna duplicata oder Quotidiana im klinischen Sinne). Durch die obige Entdeckung MARCHIAFAVA's und BIGNAMI's war also schon ein großer Schritt vorwärts getan.

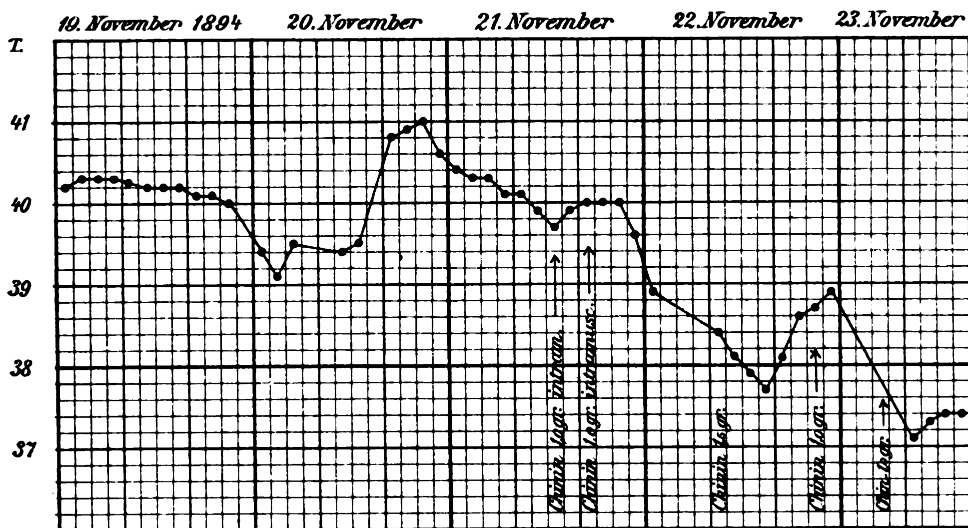
In den Tropen zeigten die schweren Fieber den ersten Beobachtern ebenfalls

ein im allgemeinen unregelmäßiges Verhalten. Indes wurden auch schon intermittierende Fieber, die auf die Perniziosa-Pa. zu beziehen waren, parasitologisch beschrieben.

Verf. selbst teilte bereits 1896, also **noch vor R. KOCH** (vgl. Zentralbl. f. Bakt. 1896. Nr. 18/19), das Vorkommen einer T. in den Tropen mit, welche durch die kleinen Tropen-Pa. bedingt war. Andere Pa. als die letzteren kamen damals in Kamerun gar nicht zur Beobachtung.

An derselben Stelle (S. 649), ist auch bereits gesagt, daß nach Eintritt des Hitzestadiums hauptsächlich kleine ringförmige Pa. zu sehen sind, deren Entstehung der jetzige Fieberanfall sein Dasein verdankt, außerdem aber noch eine geringere Anzahl etwas größerer Formen, die einige h später aus dem Blute verschwunden sind. Ferner wurde schon damals von mir betont, daß die größeren endoglobulären Formen, die höchstens bis zu $\frac{1}{3}$ Größe der r. Bl. im peripheren Blute erreichen können, in der Regel vor dem An-

Fig. 73.



Perniciosa irregularis (Kamerun). (ZIEMANN.)

falle aufträten, worauf dieselben verschwänden, um in inneren Organen ihre weitere Entwicklung durchzumachen.

R. KOCH gab dann Kurven, wie z. B. Fig. 72 als ungefähre Norm für seine Tropika an. Dieselbe hat in den Hauptpunkten viel Verwandtes mit Fig. 68.

Es sei aber gleich bemerkt, daß bei schwerer westafrikanischer M. (Neuerkrankung) eine solche Neigung zur Spontanheilung, wie sie die Kurve R. KOCH's zeigt, in mindestens 90% der Fälle ausgeschlossen sein dürfte.

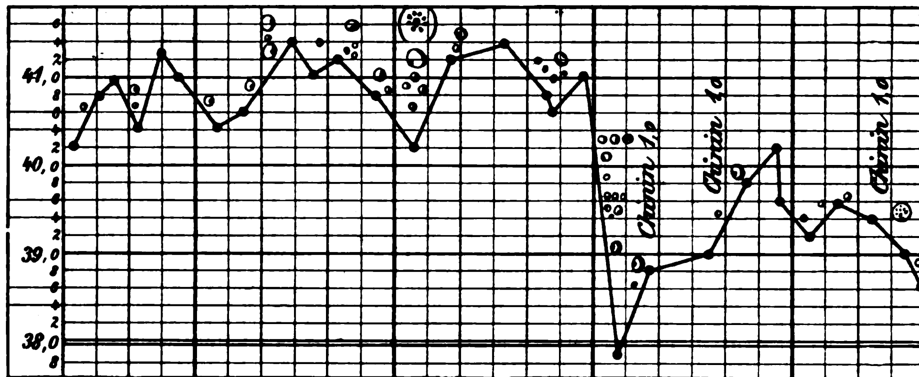
Der von R. KOCH erhobene Blutbefund ist hier, entsprechend den übrigen Kurven, über der Kurve eingezeichnet. Beiden Tropenkurven, Fig. 71 und 73, ist gegenüber der Kurve der italienischen T. maligna eigentümlich, daß vor dem Fieberanstiege fast sämtliche Pa. aus der peripheren Zirkulation verschwinden, um in inneren Organen ihre Entwicklung durchzumachen. Bei der T. maligna der Italiener scheint aber, wie schon erwähnt, durchschnittlich ein gewisser Bruchteil der Pa. bis dicht vor der Sporulation weiter im peripheren Blute zu kreisen. Bei Vergleich der Kurve Fig. 71 und der R. KOCH's, Fig. 72, sehen wir indes bei der letzteren eine bedeutend größere Gleichmäßigkeit des Pa.-Befundes, während bei Fig. 71 auf der Fieberhöhe neben den kleinsten Pa. auch noch einige größere eingezeichnet sind, in der Apyrexie neben einer Mehrzahl von größeren Formen noch einige kleinere Ringformen.

Man sieht eben bei Perniziosa durchaus nicht immer eine solche Regelmäßigkeit der Entwicklung, wie sie R. Koch beschreibt.

Auch Maurer betont, daß während des Fieberanfalles eine ständige Neuproduktion junger Formen stattfindet, diese daher auch immer aufs neue im Blute zur Anschauung gelangen.

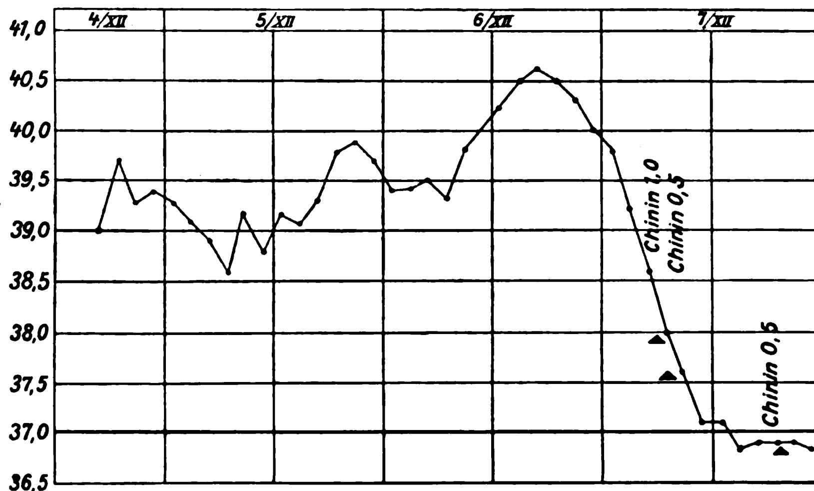
Halten wir uns daran, daß nur die Mehrzahl der in bestimmter Entwicklung stehenden Pa. bestimmend für den Mechanismus des Fieberanfalles ist, so sehen wir, daß auch in Fig. 71 der Zusammenhang zwischen

Fig. 74.



Subkontinuierliche Perniziosa (Neuerkrankung) in Kamerun. (Ziemann.)

Fig. 75.



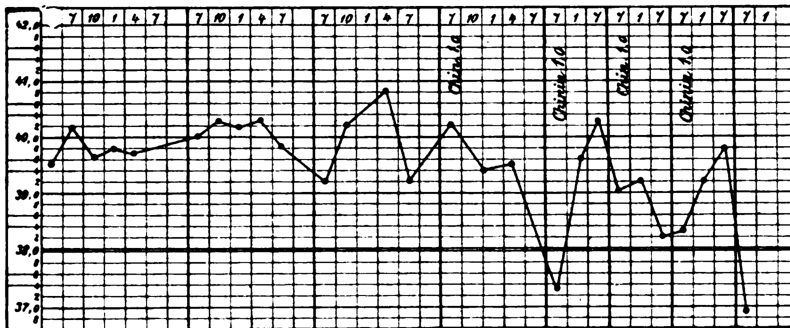
Kontinua (Perniziosa in Formosa). (Nach Mine.)

Fieberkurve und Pa.-Entwicklung erkennbar ist. **Während man also die Sporulation bei Q. und z. T. noch bei T. mit einem schlecht geleiteten Salvenfeuer, das zu bestimmten Tageszeiten wiederkehrt, vergleichen kann, gleicht die Sporulation bei Perniziosaneuerkrankung mehr einem stets nur kurze Zeit unterbrochenen Pelotonfeuer.**

R. Koch erklärt alle Kurven bei Perniziosaneuerkrankungen, die nicht den T.-Typus zeigten, als beeinflußt durch vorher schon gegebenes Ch. Seine Feststellung der T.-Natur der Tropika wäre von der größten Wichtigkeit, da man nur die Intermission abzuwarten brauchte, um dann zur Zeit des Auftretens der großen Tropenringe Ch. mit Erfolg zu geben. In anderen Entwicklungsperioden wäre dieses nutzlos,

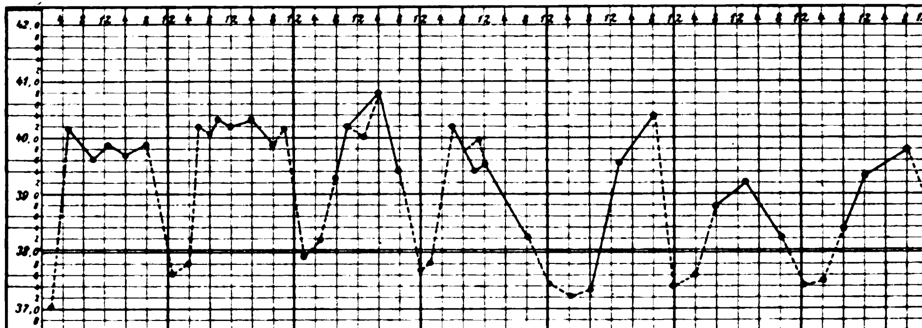
vgl. darüber Therapie. Indes ist R. Koch gegenüber zu betonen, daß in Gegenden mit schwerer perniziöser M., wie in Westafrika, Madagaskar, Süditalien usw., bei Neuerkrankungen anfangs ein remittierender Fiebertypus bzw. subkontinuierlicher auftreten **kann, ohne** daß Ch. vorher gegeben wäre. (Von Stott, vgl. Epidemiologie, neuerdings noch für 5 % der Fälle in Mandalay bestätigt.) Diese Fälle in eine einfache T. maligna zu zergliedern, würde öfter zu Künsteleien führen. Es wimmelt dann vielmehr von vornherein von Pa. verschiedener Entwicklungsstufen im Blute. Haben wir schon bei T. simplex und bei der T. maligna der Italiener Unregelmäßigkeiten

Fig. 76.



Falsche Perniziosakurve, entstehend durch Nichtmessen nachts. (Nach Ruge.)

Fig. 77.



Unvollständige Perniziosakurve, verbessert durch Eintragen der nächtlichen Messungen. (Nach Ruge.)

der Fieberkurven, bedingt durch Unregelmäßigkeiten der Pa.-Entwicklung, kennen gelernt, so sehen wir das noch viel eher bei der schweren tropischen Perniziosa. Länger als dreimal 24 h scheint sich allerdings auch bei schwerster Perniziosa die Temp. nicht in gleicher Höhe zu halten. (Vgl. auch Jancsó 1921, Beiheft 2, z. Arch. f. Sch.-u. Tropenhyg. S. 26.) Dieselbe geht vielmehr, falls der unbehandelt gebliebene Patient überhaupt dann noch am Leben geblieben ist, kritisch oder lytisch herunter, um dann nach mehr oder weniger tiefer oder mehr oder weniger kurzdauernder Intermission aufs neue in die Höhe zu gehen und nunmehr entweder intermittierenden oder remittierenden Typus zu zeigen. Solche Fälle kann man aber sehr wohl als remittierende, bzw. subkontinuierliche Fieber bezeichnen. (Vgl. auch Fig. 74 u. 75.)

Andererseits kann eine typisch als T. maligna beginnende Perniziosa, falls sie unbehandelt bleibt, einen unregelmäßigen Verlauf nehmen. Man sieht das nach den bisherigen Erfahrungen

meist nur, wenn bereits die Merkmale der chronischen M. (vgl. diese) aufgetreten sind. In diesen Fällen ist der Pa.-Befund oft ein spärlicher, der Verlauf ein sehr hartnäckiger, die Anämie deutlich ausgesprochen.

Ruge hat in weiterem Verfolg der Perniziosakurve in sehr dankenswerter Weise nachgewiesen, daß in der Tat durch unrichtige

Fig. 78.

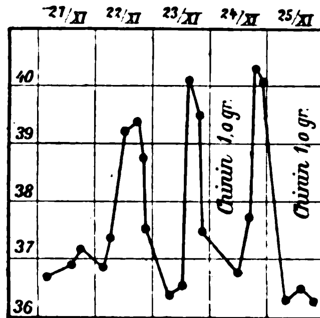
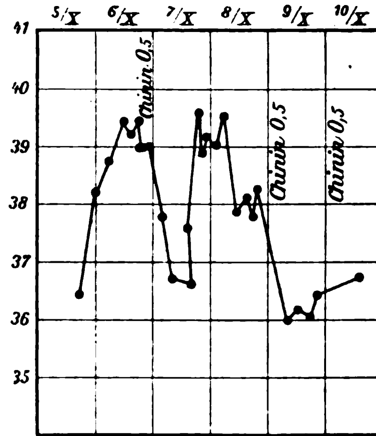
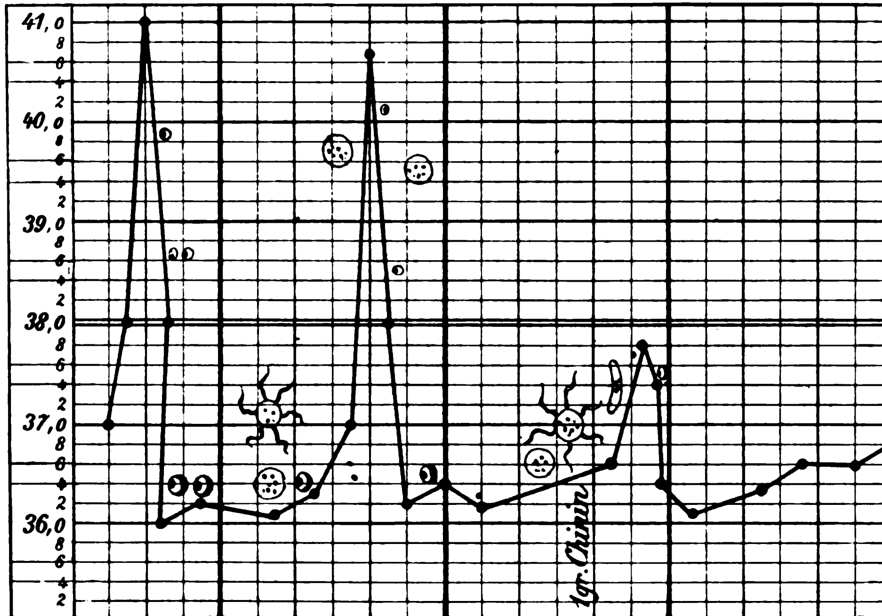


Fig. 79.



Perniziosarezidive nach Nocht.

Fig. 80.



Gewöhnliches leichtes Perniziosarezidiv. (Ziemann.)

Konstruktion der Fieberkurven viele Fälle von sog. Tropenremittens oder Kontinua auf die Tropika Koch's zurückzuführen wären, da nachts gar nicht gemessen wurde bzw. zu selten. Als Beispiel füge ich hier einige Kurven Ruge's an (Fig. 76—77).

Im allgemeinen sind die atypisch verlaufenden Erstlingsfieber nur in schweren Fällen und besonders in schweren Epidemien, bzw. in der eigentlichen Fieberzeit

zu bemerken. Während der Rezidive kommt es, wie ich schon früher betont, im allgemeinen eher und leichter zu ausgesprochen intermittierendem und meist leichterem Fiebertypus, wie die Kurven (Fig. 78 u. 79) Nocht's ergeben.

In den meisten Fällen kann man diese quotidianen steilen Fiebersteigerungen durch das Vorhandensein zweier Generationen der Perniziosa-Pa. erklären, die je 24 h voneinander in der Entwicklung getrennt sind, also eine T. maligna duplicata verursachen.

Über die Erklärung Maurer's vgl. Original.

Die relative Resistenz der Perniziosen gegen Ch. ist vielleicht mit der höheren Lebensenergie des Chromatins ihrer Pa. in Verbindung zu bringen.

Durchschnittlich pflegen bei der Perniziosa die Prodromalsymptome bedeutend mehr ausgesprochen zu sein als bei gewöhnlicher T. und Q., jedenfalls bei Neuerkrankungen. Besonders besteht häufig schon vorher Kopfschmerz und Abgeschlagenheit. Schüttelfrost ist im ganzen seltener als bei T. und Q., immerhin in Italien noch ziemlich häufig.

Thayer und Hewetson sahen bei Perniziosa in 71,4% der Fälle ein Froststadium, bei T. und Q. in 97,2%. Bei schweren Perniziosen der Tropen ist es aber selten. Duggan beobachtete dasselbe in Sierra Leone.

Während des Anfalles selbst besteht ausgesprochenes Krankheitsgefühl, heftigster Kopfschmerz, häufig auch Kreuz- und Gliederschmerzen, Erbrechen, völlige Appetitlosigkeit. Die Kranken machen einen schwerkranken Eindruck. Die Zunge ist dick belegt und es besteht oft starker Fötor ex ore. Vielfach ist das Bewußtsein getrübt und Fieberdelirien treten auf. Im Gegensatz zur T. und Q. kommt es auch während der oft nur sehr unvollkommen angedeuteten Apyrexie zu Störung des Allgemeinbefindens. Der gerade bei Perniziosa schnell eintretende Zerfall r. Bl. und der verhältnismäßig geringe Milztumor ist schon früher beleuchtet.

Lebensgefährliche Symptome bei Perniziosa können bedingt sein

1. durch eine besondere Virulenz der Pa., meist ganz besonders bei Laverania perniciosa hervortretend, bzw. bei Chininresistenz.

Die Virulenz der Perniziosa-Pa. ist verschieden nach der Zeit und nach dem Orte der Infektion. In den Ländern mit schwerer M. ist dieselbe am größten zur eigentlichen Fieberjahreszeit.

Daß die Stämme der verschiedenen Krankheitserreger stärkere und schwächere Toxine erzeugen können, ist ein allgemeines Gesetz der Pathologie. Wir kennen ja auch mildere und bösartige Influenza-Epidemien. Die Skepsis von Bass (1921) ist daher m. E. nicht gerechtfertigt.

Nach Marchiafava und Bignami sind die perniziös verlaufenden Infektionen fast immer Neuerkrankungen oder höchstens Erstlingsrezidive. Man fände daher bei Autopsie von Perniziosa einen nicht großen, aber sehr weichen Milztumor. Marchiafava hat niemals Fälle von Perniziosa mit großen chronischen Milztumoren tödlich verlaufen sehen.

Auch je nach der Örtlichkeit schwankt die Virulenz erheblich. Ich sah in Oberitalien Fälle von Perniziosa, die klinisch nicht im geringsten gefährlicher erschienen als gewöhnliche T. simplex, während dieselben Pa. in den Maremmen von Toskana die gefährlichsten und stürmischsten Symptome bewirken konnten. Nocht erlebte bei seinen Rezidiven tropischer M. in Hamburg ähnliches. Monteleone sah bereits in Kalabrien häufiger schwerste Perniziosen mit Hämoglobinurie, Darmblutungen, Blutbrechen, die wie in Kamerun mit dem Fiebertypus einer Kontinua oder Remittens beginnen konnten. Auch in den Tropen gibt es M.-Orte, welche ganz besonders verrufen sind.

Die Perniziosa, welche man in Westindien und Venezuela kennen lernt, ist durchschnittlich nicht entfernt so gefährlich wie schwere westafrikanische und diejenige, die AMMERMANN bei dem Bau der Madeira-Marmoré-Bahn in Brasilien sah. Es starben dort angeblich viele Pat. schon wenige h nach dem Fieberausbruch.

Nach CLARKE, ZIEMANN und anderen war im Weltkriege auch die mazedonische M. schwerer als die mesopotamische.

Über die Chininresistenz vgl. unter Chinin. Nach SANTAMARIA sollen in Mompox, in Kolumbia (Zentralamerika), die Perniziosa-Pa in gewissen Jahreszeiten derartig virulent sein, daß die Patienten noch während des Schüttelfrostes sterben können!!

Dafür, daß Pa.-Stämme verschiedener Virulenz im Körper sich befinden können, spricht auch die Tatsache, daß bei T. duplicata zuweilen eine Generation, ohne etwa weniger zahlreich zu sein als die andere, viel geringere Erscheinungen macht als die zweite.

2. Durch die Zahl der Schizonten (vgl. Fig. 67). Im allgemeinen spricht das Vorhandensein einer großen Anzahl von Perniziosaschizonten im peripheren Blute bei Neuerkrankungen immer für Schwere der Erkrankung.

MACFIE (1914) sah in 1 Fall von tödlich verlaufener Perniziosa comatosa in 29,7% Doppelinfektion, in 3,5% dreifache, in 0,7% vierfache Infektion der r. Bl.

Handelt es sich um Rezidive mit zahlreicher Gametenbildung, so kann es von Pa. wimmeln, ohne daß es zu schweren Symptomen zu kommen braucht.

Ja, MONTEL und DANG VAN CUONG (1918) berichten von einer Chinesin in Kochinchina mit schwerer Kachexie und Agonie, bei der trotz Fieber nur Halbmonde (1—4 in jedem Gesichtsfelde) gefunden wurden. (Vielleicht doch Schizonten in inneren Organen?)

3. Durch eine individuelle Disposition des betreffenden Kranken. (Alkoholiker, Opiumesser nach SANTARELL.)

4. Durch Lokalisation großer Pa.-Mengen in wichtigen Gefäßbezirken. Das Vorhandensein eines bestimmten Fiebertypus, ob intermittierend, remittierend usw., ist für die Gefährlichkeit der Perniziosa nicht notwendig, wenn auch bei den remittierenden Fiebern diese Gefährlichkeit am häufigsten aufzutreten scheint. Schwerste Symptome können auch trotz Mangels von Fieber vorkommen.

5. Durch die Art der Beschäftigung, indem alle diejenigen, welche sich leichtsinnig oder ungeschützt zu viel der Sonne aussetzen, bei Erkrankungen an Perniziosa gleichzeitig mehr oder weniger meningitische Erscheinungen darbieten. Natürlich kann sich auch Sonnenstich mit Perniziosa direkt kombinieren.

Überhaupt wirkt jede Minderung der Widerstandsfähigkeit des Organismus, wie Anstrengung, Krankheit, Mangel an Ernährung und Komfort, seelische Depression begünstigend auf das Zustandekommen einer Perniciosa vera ein.

6. BASS (1920) will die höhere Pathogenität der Perniziosa-Pa. mehr mechanisch erklären. Vgl. meine ähnliche Erklärung ad 4.

Infolge ihrer Gestalt und starren Konsistenz könnten die betreffenden Pa. sich in größerem Maße in den Kapillarbezirken ansiedeln und auch stärker vermehren als die anderen. Von den Nachkömmlingen könnten infolgedessen auch mehr überleben als bei den T. und Q.-Pa., wo die Merozoiten sich auch in der peripheren Zirkulation fänden und im Serum untergingen. Die anderen Pa. könnten sich wegen ihrer größeren amöboiden Beweglichkeit und geringen Resistenz des Zytoplasmas auch weniger leicht in den Kapillarbezirken ansiedeln. Trotzdem behalten m. E. die Punkte 1—3 und 5 ebenfalls ihre Gültigkeit.

7. Nach SCHÜFFNER (1922) wäre die Zahl der Sichelkeime in einer übertragenden Mücke bzw. die Zahl der infektiösen Mücken von Bedeutung. Es würde dies schließlich ganz gut erklären, warum auf der Höhe einer Epidemie die betreffenden Fälle klinisch auch einen schweren Verlauf zeigen.

Man hat früher auch versucht, bestimmte klinische Formen der Perniziosa aufzustellen.

Man sprach z. B. von einer Perniciosa typhosa, cholerica, tetanica, comatosa, cardialgica, haemorrhagica usw. KANLELIS und CARDAMATIS beobachteten auch eine dysenterische Foım bereits in Griechenland. Wir kommen im folgenden Kapitel bzw. bei der Differentialdiagnose noch darauf zurück.

Daß im übrigen das Klima nicht die Perniziosität bedingt, beweisen die letal verlaufenden Fälle von autochthoner Perniziosa in Deutschland und Frankreich. Immerhin ist interessant, daß die besonders schweren Fälle autochthoner Perniziosa in Deutschland und auch in Frankreich mit Syphilis kombiniert waren, welche mit Neosalvarsan behandelt wurde. (Vgl. auch PAISSEAU und LOUBRIEU.)

Jedenfalls mache man es sich zur Regel, ein für allemal in M.-Gegenden jedes Krankheitsbild, sei es auch noch so eigenartig, einer systematischen Blutuntersuchung zu unterziehen, um die etwaige Malarianatur festzustellen.

Gallenfieber (febris biliosa, fièvre bilieuse, bilious remittent fever).

Wegen der Häufigkeit des Auftretens greifen wir unter den verschiedenen Erscheinungsformen der Perniziosa das sog. Gallenfieber hier heraus. Dasselbe tritt ganz besonders in den verrufensten Fiebergegenden auf, mit Vorliebe auch an der West- und Ostafrikanischen Küste. Fast stets fängt die Krankheit mit Hitze und außerordentlich starken Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit und äußerster Mattigkeit an. Die Augen glänzen und sind leicht gerötet. Gerade das Gallenfieber verläuft häufig mehr in remittierendem Typus, und das Schweißstadium ist nur wenig ausgesprochen. Das Erbrechen, welches Tag und Nacht hindurch mehrere Tage anhalten kann und jeder Behandlung früher spottete, fördert mehr oder weniger reichliche Massen grasgrüner oder mehr gelblicher Galle zutage. Schließlich kann auch Bluterbrechen eintreten, wie bei Gelbfieber, aber nur sehr selten und in sehr viel geringerem Grade. Schon während oder beim Ende des ersten Anfalles tritt der Ikterus auf, und der Urin färbt sich dann dunkel durch reichliche Menge von Urobilin, bzw. Bilirubin. Häufig enthält er in diesen Fällen auch Albumen. Wir werden beim Gallenfieber eine besonders starke Beteiligung der Leber (lokale Nekrosen, Gallenstauung usw.) zu erwarten haben. Dasselbe stellt in manchen Fällen auch einen Übergang zum Schwarzwasserfieber dar. (Siehe dieses.)

FALCONER und ANDERSEN (1918) konnten in Saloniki 50% der Todesfälle auf diese biliösen remittierenden Fieber zurückführen.

Verbreitung der Perniziosa. Vgl. unter Parasiten.

Auf den Philippinen finden sich die Tropenfieber in 75%, T. in 24% und Q. in 1%, (vgl. MUSGRAVE, WALKER, BANKS usw.) während sie in Deli auf Sumatra nach MAURER und SCHÜFFNER seltener sind als T. und Q. MÜHLENS sah auf Neupommern unter sieben Fällen Perniziosa sogar nur einmal, dagegen 5mal T. und 1mal Q.

In Italien fand ich sie als erster 1897 (D. m. W.) noch im Norden Italiens, in der Lombardischen Ebene, was durch R. KOCH und die Italiener später bestätigt wurde. CELLI stellte sie später auch noch an den Südabhängen der Alpen fest. Auch in Ungarn und Dalmatien, Südrußland ist sie beobachtet. Ob die Perniziosa schon früher in Norddeutschland vorkam, ist nicht mit Sicherheit zu sagen.

HJELT sah angeblich remittierende Fieber in Finnland sogar bis zum 61. Breitengrade auftreten und zwar durchschnittlich im August jeden Jahres, RIEGEL (1915) während des Weltkrieges Perniziosa noch in Nordpolen, in der Gegend von Kalwarya, nördlich des 54. Breitengrades.

XVI. Erscheinungen und Folgen der Malaria bei den einzelnen Organen.

Wir sahen, daß aus Gründen, die nicht in jedem Falle klar sind, unter Umständen ein einziges Organ mehr als die anderen bzw. fast ausschließlich befallen wird. (Vgl. unter patholog. Anatomie.)

EWING (1901) fand einmal bei starker Herzschwäche infolge von Perniziosa die Pa. in ungeheueren Mengen in den Kapillaren des Herzmuskels, bei einer Perniziosa mit schwerster Anämie besonders im Knochenmark.

Je nach der Dauer der Zirkulationsstörungen und dem Grade der dadurch bedingten sekundären Veränderungen (Hämorrhagien, Nekrosen, Ödeme) werden die Erscheinungen und die Folgen in den einzelnen Organsystemen verschieden sein. Wir dürfen ferner annehmen. daß durch das Blut die Toxine der M. nach allen Körperzellen des Organismus gelangen, wo sie je nach der Affinität an die Körperzellen, im Sinne der Seitenkettentheorie EHRLICH's, in verschiedenem Grade gebunden werden.

Die Disposition der einzelnen Organsysteme für die Erkrankung kann ferner sowohl bei dem betreffenden Organsystem als auch bei den verschiedenen Individuen außerordentlich wechselnd sein.

Bei dieser Betrachtung hat es auch nichts Überraschendes, wenn, je nach dem Grade der bewirkten Schädigungen, dieselben zuweilen mit den Anfällen kommen und gehen, in anderen Fällen dagegen auch noch nach der Heilung eine Zeitlang oder dauernd bestehen bleiben. Ja, selbst nach dem Schwinden der M. kann es zu Erkrankungen gewisser Organsysteme kommen, die auf die Wirkung der Toxine zurückzuführen sind, bzw. auf anfänglich latent verlaufende Ernährungsstörungen infolge von Zirkulationshemmnissen. Übrigens haben wir ja auch bei anderen Infektionskrankheiten Komplikationen, die erst nach der scheinbaren Heilung der ersteren auftreten, die Nephritis nach Scharlach, Lähmungen nach Diphtherie, progressive Paralyse, Tabes dorsalis nach Syphilis usw.

Der genaue Mechanismus zwischen Zustandekommen dieser Folgekrankheiten und der ursprünglichen Infektionskrankheit ist nicht immer mit Sicherheit festzustellen, und um so weniger, wenn die tatsächlich vorhanden gewesene Infektion nicht mehr mikroskopisch nachzuweisen ist. TRIANTAPHYLLIDES nimmt für letztere Fälle das Entstehen einer sog. Malariadiathese an.

Übrigens beobachtete PAILLOZ (1920 Kap. X, XI) in Tonkin auch Leute mit Anämie, Albuminurie, Glykosurie, Herzklopfen bzw. chronischer Diarrhöe infolge von chronischer M., die niemals akutes Fieber gehabt hatten.

Gewiß waren vor Einführung der mikroskopischen Blutuntersuchung Arzt und Laien in den Tropen nur zu sehr geneigt, jede Krankheitserscheinung in einer Malariagegend in den großen Topf „Malaria“ zu werfen.

Manche Erkältung, mancher gewöhnliche „Kater“ gilt dort als Malaria. Indes, die Hyperämien (Erytheme), Blutungen und andere Affektionen der Haut, Trübungen der Hornhaut, Paraplegien der Extremitäten usw., wie sie bei M. beschrieben und z. T. sehr kritisch und ungläubig aufgefaßt sind, finden jetzt eine neue Beleuchtung durch die Tatsache, daß z. T. alle diese Erscheinungen auch bei anderen Protozoenkrankheiten der Tiere (Piroplasmose und Trypanosomenkrankheiten) gefunden werden. Die Schaffung einer vergleichenden Pathologie der Protozoeninfektionen bei Menschen und Tieren kann daher nur befruchtend wirken.

GROS geht sogar soweit, alle Symptome, die bei mikroskopisch festgestellter M. auftreten und auf Ch. zurückgehen, als Erscheinungen der M. anzusehen. Vgl. weiter unten. Diese Auf-

fassung geht natürlich viel zu weit. Man muß stets an der Möglichkeit festhalten, daß neben der M. auch andere Krankheitsursachen eingewirkt haben und die Symptome auch ohne Chinin geheilt sein könnten.

A. Beteiligung der Haut bei Malaria.

Über die verschiedenen Hauterscheinungen, die von einer Reihe von Autoren bei M. beobachtet worden sind außer Herpes, Urtikaria, Petechien, scharlach-, sowie masernähnliches und pustulösem Exanthem, Erythema nodosum, Purpura, polymorphes Exanthem, Pemphigus vgl. die Literatur bei CHIMISSO (1922), JONA (1922) und RUTHERY u. LEVY (1916).

Bezüglich Herpes vgl. Verdauungsorgane.

Urtikaria kann, unabhängig von Chininwirkung, bei allen Anfällen beobachtet werden, und unter Umständen während der fieberlosen Zeit auch bestehen bleiben, nach GARIN und PASQUIER (1917) häufig bei chron. M. (?)

Die Urtikaria kann äußerst schwere Grade erreichen, wie ich bei der Perniziosa eines Matrosen beobachtete. Es kam zu Erhebung von dicken, tiefroten Quaddeln, die das ganze Gesicht und den ganzen Körper betrafen. Auch die Augenlider und die Nase schwollen dick ödematös an, für den Laien ein direkt beunruhigender Anblick.

In anderen Fällen scheint Ch. allein die Urtikaria zu bedingen, vgl. unter Ch. In noch anderen gehört dazu das Zusammenwirken der M. und des Ch.

Erytheme in mehr oder minder großer Ausdehnung und zuweilen von skarlatinösem Charakter, sind mehrfach beobachtet. Vgl. A. PLEHN in diesem Handbuch.

BILLET beobachtete ein intermittierendes, rubeolaartiges Erythem ohne Ch.-Behandlung bei einem Rezidiv mit T. duplicata und zwar während der Fieberanfälle.

BASTIANELLI und BIGNAMI (Bull. del. Soc. Lancisiana, Roma, 1890, 9) beobachteten einen Fall von chronischer M. mit Erscheinungen von Purpura haemorrhagica, ebenso DEADERICK und RUTHERY und LEVY.

In dem Falle von DEADERICK erschienen, nachdem schon jahrelang Anfälle bestanden hatten, Purpuraflecke am ganzen Körper und Hämorrhagien an Mund und Nase. Auch mäßiges Nasenbluten trat auf. Diese Hämorrhagien verschwanden mit den Anfällen, um mit denselben wiederzukehren. Außerdem bestand starker Milztumor. Nach Einleitung der Therapie mit Ch., Eisenarsen und Kalziumchlorid schnelle Heilung.

L. BRAUER und E. FRAENKEL (1921) beschrieben ein in manchen Malariagegenden vorkommendes, eigenartiges Exanthem, bei dem es sich nicht um einfache Blutextravasate handelt, sondern um einen entzündlichen Prozeß mit Verstopfung größerer und kleinerer Arterienästchen, sowie zelligen Infiltrationen der Gefäßwand und des perivaskulären Gewebes. Das verstopfende Material bestand z. T. aus Leukozyten, z. T. aus grobscholligen, mehr oder weniger hyalinen Massen, die aber die Blutzirkulation nicht völlig aufhoben, Die Wand der verstopften Gefäße wies nicht nennenswerte Veränderungen auf. B. will diese Petechien stellenweise in Mazedonien wiedergesehen haben und zwar bei einfacher T., wie bei Perniziosa. V. hat das nie gesehen.

WALTERHÖFER sah auch ein masernartiges Exanthem, daß nach wenigen Tagen in eine kontinuierliche Schuppung des ganzen Körpers mit Rhagadenbildung in den tieferen Hautfalten überging. Vgl. betr. M.-Exanthem auch WALKER (1924).

Umschriebenes Ödem sah BINDI bei einem sehr geschwächten, an schwerer M. leidenden Kranken im Anschluß an Malariaanfälle am linken Ober- und Unterarm auftreten. Nierenerkrankung, Kachexie oder sonstige neuropathische Affektionen als Ursache waren auszuschließen. Ödeme beobachteten ferner SCHITTENHELM u. SCHLECHT, SEYFARTH, ENRIGHT (1920), LÖWENSTEIN und WALTER.

Erythema nodosum ähnliche Hautaffektionen bei Krankheitsfällen, die klinisch an M. erinnerten, auf Ch. heilten, aber keinen bzw. keinen sicheren Pa.-Befund aufwiesen, erwähnt GÜNTHER (1922).

Melanodermia. FAZIO beobachtete rote Flecken verschiedener Größe an Rumpf und Gliedern während der Anfälle, welche nachher schwarzbraune Farbe annehmen. Die Pigmen-

tierung der Haut kann nach MOSKATO ziemlich erhebliche Ausdehnung gewinnen (vgl. die dunkle Verfärbung der Haut bei Morbus Banti und Kala-Azar). Vgl. ferner Mitteilung DE BRUNS später unter „Nebennieren".

CHIMISSO beschreibt noch ein M.-Ecthyma, welches von syphilitischen unterschieden werden soll durch den dunklen, schieferigen Hof, durch das Entstehen bei den M.-Anfällen und dadurch, daß es begleitet ist von dunklen, bleibenden Pigmentstellen am Rumpf. (Vom V. nie gesehen.)

Allgemeine, äußerst lästige Furunkulose sah ich während einer sehr schweren Perniziosa 1894 in Kamerun, die vor dem Fieber nie bestanden hatte und nach Schwinden desselben nie wiederkehrte. Da der Mann auch sonst schwerste nervöse Erscheinungen darbot, Konvulsionen, Koma, Selbstmordversuche, und auch Ch.-Injektionen, durchaus richtig ausgeführt, sofort zu Gangrän an den Injektionsstellen führten, sind wohl vasomotorische Einflüsse infolge der M.-Infektion anzunehmen.

Hautgangrän ist mehrfach, sowohl während der akuten als auch bei der chronischen Infektion, angeblich besonders bei Kachektikern, an Nase, Ohren, Finger, Zehen, am Penis und den Labien beobachtet worden (vgl. PAISSEAU und LEMAIRE (1917), ALAMARTIE (1919).

LEGER sah einen Fall von Hautasphyxie an der rechten Hand bei einem an chronischer Perniziosa Leidenden, der Ch. nur sehr unregelmäßig genommen hatte. Mengen von Schizonten und Gameten im peripheren Blute. Die völlige Blässe der Haut trat ganz plötzlich im Anschluß an einen neuen Fieberanfall auf, um nach energischer Ch.-Therapie wieder zu verschwinden.

Bei einer älteren, malariakranken Dame verschwand nach GROSDEMANGE lokale Asphyxie an den Händen und an der Nase infolge von Ch.

HAMMOND sah bei Eingeborenen in Ostindien bei sehr schwerer Perniziosainfektion, trotz sofortiger Ch.-Behandlung, Hautnekrose an den Schenkeln, so daß in einem Falle das rechte Bein bis zum Knie amputiert werden mußte. Indes bedürfen derartige Fälle noch weiterer kritischer Prüfung.

OSLER (1900) beobachtete ebenfalls einen Fall von multipler Gangrän. Die Gangrän kann an den Enden der Extremitäten nach M. symmetrisch auftreten.

BLANC beschrieb einen Fall von RAYNAUD'scher Krankheit nach M. mit symmetrischer Gangrän an den Zehen, nachdem während der M.-Anfälle Schmerzen in den Beinen und Ameisenlaufen in den Zehen aufgetreten war, was in der Apyrexie stets wieder zum Teil zurückging. TOMASELLI sah in einem Falle von mikroskopisch festgestellter, ch.-resistenter M. nach 3 Wochen trockene Gangrän eintreten infolge Endarteriitis der Arteria tibialis. (Beweis der Malaria-Natur?). BOSSELINI will angeblich auch Furchung der Nägel beider Hände infolge von T. beobachtet haben. (? V.)

Herpes zoster. Mc FARLANE fand in 50% seiner Fälle von Herpes zoster gleichzeitig M.-Infektion und glaubt, daß M. eine der vielen verschiedenen Ursachen des Herpes zoster sein könnte? DEADERICK sah ihn 8mal bei Malarikern.

B. Ernährungsorgane.

Herpes tritt in verschiedener Häufigkeit auf, nach KELSCH und KIENER in mindestens 30% aller Perniziosen mit biliösen Erscheinungen. Zuweilen bei jedem neuen Anfall.

Verf. beobachtete bei Perniziosaneuerkrankung einmal Herpes, welcher beide Wangen in Form von dicken borkigen Geschwüren bedeckte. Derselbe kann auch die Kopfhaut und andere Körperteile ergreifen, auch das Innere der Mundhöhle. LAVERAN z. B. sah einmal Herpes des weichen Gaumens, MANNABERG an der linken Hand. Im ganzen war Herpes in Afrika bei meinen Fällen perniziöser M. relativ selten. SEYFARTH sah ihn in 75% der Fälle.

Herpes labialis soll nach neuerlicher Ansicht SCHNABEL's (D. m. W. 1923) eine selbständige Krankheit sein. Das Obige würde gegen SCHNABEL sprechen und jedenfalls gegen Eintritt einer Herpes-Immunität.

Stomatitis. Bei Kachektikern, bzw. bei schwerer chronischer M. kann es zu direkt skorbutischen Erscheinungen der Mundschleimhaut kommen.

Einfache Rötung und Schwellung des Zahnfleisches wird bei heruntergekommenen chronisch Malariakranken nicht ganz selten beobachtet. Auch Blutungen der Schleimhaut kommen vor.

Parotitis soll bei akuter M. nach MANNABERG mehrfach beobachtet sein!

Gastritis und Enteritis findet sich sehr häufig bei akuter und chronischer M., zuweilen auch noch, wenn die Pa. schon verschwunden sind. Auch ungeheuer schmerzhafte Kardialgien, die bis zur Wirbelsäule ausstrahlen können, werden bemerkt.

In einem Falle von TREMOLIÈRES und LECLERC wurde anfangs sogar an Perforations-Peritonitis gedacht, von GILLOT an akute Peritonitis.

Ich habe in solchen Fällen Pantopon in hohen Dosen wirksam gefunden, in denen Morphium gänzlich versagte.

Dyspepsie der Malariker wird vielfach auf die Anämie bezogen, wohl nicht immer mit Recht. Vgl. unter Stoffwechsel.

Verf. behandelte einen jungen Kaufmann wegen chronischer Perniziosa und Anämie (26% Hb., Zahl der r. Bl. 986000), kompliziert durch Hemiparese beider Beine, nachdem er wochenlang jeden Tag Fieber gehabt und in unzweckmäßiger Weise Ch. genommen hatte. Trotz der großen Schwäche bestand direkte Freßgier.

(Malaria dysenterica) (vgl. auch Differential-Diagn.).

Zweifellos kommen auch intermittierende Diarrhöen vor, die ohne jede andere Behandlung, nur durch Chinin, schnell heilen, also an das Auftreten der Pa. gebunden sind, ebenso malarische Magen- und Darmblutungen. Vgl. Kap. XIV und BATEMAN (1920).

Ich selbst habe in drei Fällen in Kamerun deutliche, mit dem Fieberanfall einsetzende und mit dem Abfall des Fiebers wieder verschwindende, blutige, dysenterieähnliche Stühle ohne Ruhr beobachtet, die ohne lokale Therapie, einfach durch Chinin beseitigt wurden. Der ganze Befund und Verlauf schloß auch Bazillenruhr aus. Ähnliches sahen MOLLOW, GRAHAM und eine Anzahl von Ärzten während des Weltkrieges. (SILBERGLEIT und andere.)

FLU sah einen Fall von dysenterieähnlicher M., die anfangs jeden 3. Tag, später täglich auftrat. Der seit 2 Wochen Erkrankte hatte Leibschmerzen, blutige Stühle ohne Tenesmus, kein Fieber. Stuhl bestand aus blutig seröser Flüssigkeit mit einigen großen Fibrinfetzen. Trotz Ch. bimur. (intramuskulär) Exitus. Bei der Sektion nur starke Hyperämie und Hämorrhagien der Mukosa und der ganzen Därme, ferner Schwellung der Solitärfollikel. Während im Herzblut und in den Kapillaren der drüsigen Organe sich nur wenig Pa. fanden, waren die Kapillaren des Magens und der Därme strotzend mit Pa. und Pigment angefüllt.

MOLLOW beobachtete bei einem durch Degeneration des Herzmuskels komplizierten Falle von T. + Q. mit blutiger Diarrhöe zahlreiche Ulzerationen in der Mukosa des Darmes, die durch kapilläre Verstopfungen infolge von Malariapigment bedingt waren.

MOLLOW will daher mit Recht eine leichte Form, die der Behandlung zugängig ist, und eine schwere, bedingt durch die erwähnten anatomischen Veränderungen, auf die Ch. keinen Einfluß mehr ausübt, unterscheiden. BASSU beobachtete bei schwerer Kachexie sogar tödliche Darmblutung.

DANIELS sah in einem tödlich verlaufenden Falle, bei dem Blut in Menge per rectum abgegangen war, weder Ulzerationen noch deutliche Blutüberfüllung des Darms. Noch auffallender sind zwei Fälle TROITZKY's (nach Policlinico 1907, Sezione pratica, Fasc. 23, S. 727) mit schwerer, blutiger Malariadiarrhöe, die nach 5 bzw. 18 Tagen zur Sektion kamen. In Wirklichkeit war außer einem leichten Grade von Schwellung der Solitärfollikel nichts Abnormes zu sehen.

Nach meinen Erfahrungen kann, wenigstens in Kamerun und in Syrien, die Perniziosa besonders leicht Darmerscheinungen machen,

wenn beim Wechsel zwischen der heißen, trockenen und der kühleren, feuchten Jahreszeit plötzliche Abkühlungen des Leibes (nachts) eintreten. Wieweit hierbei auch bakterielle Einflüsse mitsprechen, wäre noch zu untersuchen.

Nach Moncorvo sind gerade bei Kindern Diarrhöen häufig, welche schließlich zu dysenterieähnlichen Erscheinungen, Tenesmus, Blut- und Schleimabsonderung führten.

Bates will in Panama überhaupt keine M. dysenterica gesehen haben.

Selbstverständlich gibt es auch Komplikationen von M. mit echter Bazillen bzw. Amöbenruhr, vgl. E. Lyon (1921). Indes, an dem Vorhandensein dysenterieähnlich verlaufender, reiner Malariafälle ist nicht zu zweifeln. Im Weltkriege oft beobachtet, auch von Job und Hirtzmann (1919), sowie von Manson-Bahr.

Choleraartige Erscheinungen sah Kobler in drei Fällen von mikroskopisch festgestellter M., die durch Chinin geheilt wurden, ebenso Ziemann u. Löwenstein.

Nur sollten wir, um nicht Verwirrung zu erregen, in obigen Fällen nicht von **Malariadysenterie** reden sondern von **Malaria dysenterica,** also einer Darmerkrankung, bei der primär die M. die causa nocens ist.

Auch appendizitisähnliche Erscheinungen können durch Malaria vorgetäuscht werden.

Vgl. Differentialdiagnose, ferner Falconer und Andresen (1918), die übrigens auch echte dysenterische und pneumonische M. annehmen, während Wörner (1918) echte M. dysenterica leugnet und Mischinfektion mit Ruhr annimmt.

Milz.

Ein Milztumor kann bei sonst gesunden Erwachsenen auch nach scheinbarer Heilung der M. noch jahrelang z. T. bestehen bleiben, da hyperplastisch gewordenes Bindegewebe sich natürlich nicht ohne weiteres zurückbilden kann. Kirkovicz unterscheidet überhaupt von der eigentlichen Splenomegalia malarica eine paramalarica.

Meines Erachtens wird man in solchem Falle immer mit der Möglichkeit rechnen müssen, daß noch latente M.-Keime bzw. deren Produkte vorhanden sind, welche einen Reiz auf das Bindegewebe ausüben. Bei relativ immun gewordenen erwachsenen Negern, die ständig der Infektionsgefahr ausgesetzt waren und sind, geht bis auf einen kleinen Bruchteil der Fälle der Milztumor sehr zurück.

Die Rückbildung eines frischen M.-Milztumos dauert verschieden lange. Bei T. und Q. sieht man bei Chinintherapie erstaunlich schnelle Rückbildung.

In höheren Graden von Miltzumor kann es zu Wandermilz kommen, besonders bei schwachen abgemagerten Frauen. Durch Druck auf den Darm kann dieselbe die schwersten Erscheinungen des Darmverschlusses bedingen, ferner Torsion des Milzstiels. In letzterem Falle beobachtet man auch Thrombose der Milzgefäße mit folgender Nekrose der Milz. Die früher erwähnten, nicht seltenen fibrinösen Exsudate auf der Oberfläche der Milz können zu schmerzhaften Verwachsungen mit der Umgebung führen. Ich beobachtete das neben Milztumor zuweilen ebenfalls bei der Piroplasmose und Trypanosomeninfektion der Säugetiere.

Milzruptur bei Malaria.

Nach Vorwerk sollen an der Milz die Zerreißungen an der Konkavität häufiger vorkommen als an der Konvexität und mehr in Form von Quer- als Längsrissen.

Auch Cantlie sah in Hongkong in 9 Jahren sieben Fälle von Milzruptur bei M., wo sich in sechs Fällen der Einriß an der Innenfläche infolge von Trauma fand. Derartige Fälle haben auch ein forensisches Interesse, da, wenn sich die Milzruptur an der Innenfläche findet, man nach Cantlie geneigt sein könnte, traumatische Einflüsse abzulehnen. Indes reißt nach C. die Innenfläche nur deshalb am leichtesten ein, weil dort die äußere Hülle weniger stark entwickelt ist.

Milzrupturen kommen relativ häufig nach Traumen vor, selten aber spontan. Jedenfalls hat MASSARI (1920) Recht, Malariker mit Milztumor vor Traumen und Anstrengungen zu warnen.

Andererseits beobachtete DAVIDSOHN (Referat in Malaria e Malattie 1914, Fasc. 1, S. 35) in 8 Jahren unter 30000 Malarikern im Ankon-Hospital (Panama-Kanal) nur 3mal Milzruptur.

Eine besondere Gewalteinwirkung ist oft gar nicht einmal notwendig. SHEVINGTON (1920) sah spontane Milzruptur nach Schieben eines Karrens, SHEAF (1920) nach Transport auf schlechter Landstraße. BENDA schon nach Aufrichten im Bett. Vgl. auch SEYFARTH (1918) und SHEAF (1920).

Verf. behandelte eine tödlich verlaufende Ruptur bei einem kleinen Kru-Negerjungen, dessen mäßig vergrößere Milz schon nach einem mit nicht allzugroßer Gewalt ausgeführten Stoße eines anderen Negers in die linke Bauchseite einen tiefen 5 zentimeterlangen Riß an der Konvexität, einen unregelmäßigen, noch größeren an der Konkavität erhielt. In der Milz fanden sich nicht einmal Pa., sondern nur Pigment als Zeuge des abgelaufenen Prozesses. Ein besonders großer Milztumor ist also gar nicht immer notwendig.

Das Alter der Infektion ist, wie mein Fall zeigt, auch nicht von entscheidender Bedeutung. Die Symptome sind 1. Spannung der linken Bauchmuskulatur, 2. Dämpfung in der linken Bauchseite, 3. Beschleunigung des Pulses, 4. Kontraktion des linken Kremasters, 5. Fieber, 6. starke Leibschmerzen im linken Hypochondrium, die bis in die Schulter ausstrahlen können. Indes ist zur Diagnose mikroskopische Feststellung der M. notwendig.

Die Blutung kann entweder akut in wenigen Minuten oder h unter dem Bilde stärksten Kollapses zum Tode führen. Sofortige Laparotomie ist dann dringend angezeigt. Auch zentrale Hämorrhagien der Milz bez. subkapsuläre Blutungen, ohne Reißen der Milzkapsel, können eintreten.

Vgl. auch RAISON (1920).

Jedenfalls sollte man tiefe Milzpalpationen und starke Perkussionen bei Malarikern vermeiden und auch mit Punktion der Milz zu diagnostischen Zwecken recht vorsichtig sein.

Zum Schluß noch ein wegen des Blutbefundes interessanter Fall STRINE's (1914) von Splenektomie wegen Milzruptur eines Boxerkämpfers mit latenter M. 36 h nach der Operation zahlreiche Sporulationsformen von Perniziosa-Pa. Nach weiteren 24 h trotz Neosalvarsan (0,6 und $2^1/_3$ g Ch.) eine enorme Zahl von Halbmonden, unter Verschwinden der Schizonten, die trotz Ch. (tgl. $^2/_3$ g) bis zum 45. Tage bemerkbar blieben.

Milzabszeß.

Fünf Fälle will ANDERSON in Indien unter 78000 Malariakranken beobachtet haben, zweimal bei Lebenden, dreimal bei Sektionen. Die M. kann in solchen Fällen natürlich nur den Locus minoris resistentiae geschaffen haben. Vgl. auch SEYFARTH (1920) mit 2 Fällen.

Pankreas.

ROSS und GROS (vgl. die Literatur) beschrieben auch Pankreatitis bei akuter M.

FLU beobachtete bei letal verlaufener Perniziosa die BALZER'sche Fettnekrose des gesamten Körperfettes. Das mit ungeheuren Mengen von Pa. erfüllte Pankreas war auffallend schlaff, brüchig und vergrößert. Nach FLU bestand aber schon früher eine Pankreatitis chronica fibrosa. Durch die noch hinzugetretene M.-Infektion kam es infolge der schlechten Zirkulationsverhältnisse gerade im Pankreas zur Ablagerung der Pa. und des Pigments, wodurch die Ernährung des Pankreasgewebes noch mehr litt. Vgl. auch CORDIER (1919).

Leber.

Die infolge des vermehrten Zerfalls von r. Bl. vermehrte Gallenproduktion der Leber während der Anfälle äußert sich, wie schon erwähnt, auch in dem starken Erbrechen reichlicher Galle, und es kann zu Ikterus kommen. (Betrifft aber meist nur Perniziosakranke.)

Bei der akuten Neuinfektion ist auch nicht selten eine deutliche, aber noch vorübergehende Anschwellung der Leber mit Druckgefühl wahrnehmbar, die mit der Heilung wieder schwindet. Treten häufige Rückfälle ein, bemerkt man auch wohl eine bleibende Vergrößerung.

Klinisch äußern sich solche Fälle auch durch leichte Druckempfindlichkeit und dumpfes Druckgefühl in der Lebergegend, namentlich bei Wechsel der Lage, sowie durch Urobilinogenurie und Urobilinurie. Zuweilen steigert sich das Druckgefühl zu direkten Leberschmerzen. Bei Regelung der Diät, Abführmitteln (Karlsbader Salz usw.), Eisblase, geht diese Hepatitis meist bald zurück. (Vgl. außerdem unter Gallenfieber S. 235.)

Von dieser durch M. bedingten Anschoppung zu trennen ist die auf Einfluß des Klimas und eine üppige Lebensweise zurückzuführende tropische Leberschwellung, die klinisch ganz ähnliche Erscheinungen verursacht.

Gibt es eine Malaria-Leberzirrhose? (Vgl. pathol. Anatomie, „Chron. Malaria".)

TUCKER will in Ostindien bei Nichtalkoholikern Leberzirrhose auf Grund von M. festgestellt haben, ebenso MC KENRICK und POUS CHÁZARO (1921).

Auch DUPREY will in Westindien bei etwa einem Dutzend Kindern Leberzirrhose mit Milzschwellung und zuweilen auch mit interstitieller Nephritis beobachtet haben, die er auf M. zurückführt, da er im Anfang stets Pa. nachgewiesen hatte und im allgemeinen im Beginn der Krankheit nach Ch. Heilung eintrat. Vgl. auch CHAUFFARD (1920).

Eine Leberzirrhose im Sinne von LANCERAUX mit Milztumor, Aszites und Verstopfung der Vena portae wollen auch IONESCO und POPPER (1922) in Rumänien bei M.-Kachexie beobachtet haben.

Eine erneute Prüfung der Frage von pathologisch anatomischer Seite wäre immerhin wünschenswert.

NICHOLLS sprach sich neuerdings ebenfalls für die Möglichkeit einer M.-Leberzirrhose aus.

Auch KELSCH und KIENER, wie LÖWENSTEIN und CHAUFFARD glauben, daß es auf malarischer Basis zu hypertrophischer Zirrhose kommen kann, was auf italienischer Seite von CANTANI und CARDARELLI bejaht wird, während LAVERAN und COLIN Zirrhose bei M. für selten erklären und FRERICHS den M.-Ursprung der Zirrhose überhaupt ablehnt, ebenso OSLER, FERGUSON, MARCHIAFAVA und BIGNAMI. Letztere betonen, wohl auch mit Recht, daß bei malarischem Ursprung der Leberzirrhose letztere in M.-Gegenden viel häufiger sein müßte. Ich erinnere an die im Anfange des Kapitels gemachte Bemerkung, daß die Verschiedenheit der Ansichten vielleicht auf die Verschiedenheit des Sektionsmaterials zurückzuführen wäre. Vgl. hierzu auch JONESCO (1922).

Ich selber habe bei zahlreichen Sektionen von Eingeborenen, die wohl alle ohne Ausnahme früher an M. gelitten hatten, einige wenige Fälle hypertrophischer Zirrhose beobachtet; indes, in diesen Fällen handelte es sich nie um klinisch kürzlich erst wieder in Erscheinung getretene M. Stets lag in den betreffenden Fällen früher starker Alkoholismus vor. Auch frühere Syphilis war nicht auszuschließen.

Es handelte sich fast stets um die an der ganzen Westküste in häufiger Berührung mit den Europäern lebenden, oft sehr trunkfesten Kru-Neger. Auch nach dem Weltkriege habe ich trotz riesigen M.-Materials keine Zunahme von Leberzirrhosen beobachtet, womit E. SAUPE (1920) rechnete.

Nach Fazzari soll die M. auch den Boden für bakterielle Infektionen der Leber nach voraufgegangener kapillarer Stase vorbereiten können. In solchen Fällen wird sich ein genauer Beweis für die primäre Malariaursache des Leberabszesses kaum erbringen lassen.

Pfortaderthrombose nach M. sah C. Seyfarth (1918) in Südbulgarien, Cordier (1919) auch peritoneales Exsudat.

C. Atmungsorgane.

Die Schleimhaut der Nase kann durch starke Blutungen beteiligt sein. Ich beobachtete einen solchen Fall 1894 in Kamerun bei einer äußerst schweren Perniziosa. Sowohl im Blut der Nasenschleimhaut wie auch im peripheren Blute waren enorme Mengen von Pa. zu sehen.

Bronchitische Erscheinungen.

Verf. hat als Erster auf die große Häufigkeit eines mit den Anfällen kommenden und gehenden, eigenartigen trockenen Hustens ohne Auswurf aufmerksam gemacht, welchen er in etwa 50 % der nordeuropäischen T. fand (Triantaphyllides in Batum in etwa 7 %). Auch Ph. Kuhn sah ihn in Deutsch-Südwestafrika häufig. Vgl. auch Greig (1917) u. a. Dieselben Erscheinungen sind, wenn auch weniger häufig, bei der tropischen M. perniciosa beobachtet worden. Sie wechseln nach Rasse und Klima. Bei den Negern Kameruns bemerkt man bronchitische Erscheinungen während des Fieberanfalles häufiger als bei den Weißen, wie denn überhaupt die Negerrasse zu Erkrankungen der Atmungsorgane geneigt ist. Man findet perkutorisch keine Dämpfung, auskultatorisch mehr oder weniger ausgesprochenes Giemen und Pfeifen, zuweilen auch leises, kleinblasiges Rasseln. Die Beschwerden können sich nach Triantaphyllides zu asthmatischen Anfällen steigern.

Derselbe beobachtete auch Auswurf, der aber nichts Charakteristisches darbot. Vgl. auch Pollitzer (1917).

De Almeida beobachtete akutes Asthma, welches trotz gewöhnlicher Asthmamittel, Belladonna, Räucherungen, Jod usw. nicht verschwand, sondern nach festgestelltem positivem Blutbefunde erst nach Ch. zurückging.

Bei der manchmal kolossalen Anhäufung von Pigment und pigmenthaltigen Pa. in den Lungenkapillaren können diese Erscheinungen nichts Wunderbares bieten. Vgl. Taf. VIb.

Bei Kachektikern kann die Bronchitis zu einer chronischen werden. de Brun und Lèques beschreiben als Komplikationen des Malariaprozesses eigenartige

Spitzenerkrankungen der Lungen, die bei unaufmerksamer Betrachtung als Tuberkulose aufgefaßt werden können (Pneumopaludisme du sommet). Tuberkelbazillen werden nie gefunden (? V.).

Handelt es sich um frische Infektion, könnten die Erscheinungen nach Ch. schnell zurückgehen.? In chronischen Fällen könnte die erkrankte Stelle in den Zustand der Hepatisation geraten, während die Bronchien und die Pleura normales Aussehen zeigten.!

Lungenblutungen bei Malaria.

Wie im Gehirn, im Darm usw., kann es evtl. auch in der Lunge zu schweren Blutungen im Perniziosaanfalle kommen. Vgl. Dagori (1913).

Mollow erzählt Ähnliches von einem kräftigen Arbeiter, der objektiv keine tuberkulösen Lungenveränderungen aufzuweisen schien.

Malaria pneumonica.

Echte Malariapneumonie ist angeblich von Scheube beobachtet worden. (?) Er sah die Krankheit wie ein gewöhnliches Wechselfieber, mit oder ohne Schüttelfrost, beginnen.

Meines Erachtens müssen wir aber unterscheiden zwischen

1. Mischinfektion, wo von vornherein bakterielle Pneumonie + M. nebeneinander bestehen, bzw., wie bei manchen anderen Infektionskrankheiten, echte Pneumonie sekundär auftritt.

2. Pneumonieähnlich verlaufende M., bei der der M.-Prozeß sich hauptsächlich in den Lungen lokalisiert.

Im ersteren Falle kommt es zur Summierung der Symptome beider Krankheitsprozesse. Unterbinden wir den M.-Prozeß durch Ch.-Darreichung, wird die Pneumonie ihren klinischen Fortgang nehmen. Vgl. weiteres darüber unter Mischinfektionen. Im zweiten Falle dürfen wir von einer M. pneumonica sprechen, bei der die **Malaria-Pa.,** meines Erachtens sicher stets unterstützt von entzündungserregenden Kokken und Bakterien, den die Krankheit bestimmenden **Hauptfaktor** abgeben.

Es kann dann nach GRISOLLE, erwähnt nach ALBERTO (1910), zu äußerst ernsten Symptomen kommen, wenn man nicht sofort Ch. verabfolgt.

PEPE, HOWARD scheinen derartige Fälle beobachtet zu haben. Nur soll man dann nicht von echter Malariapneumonie sprechen, sondern eben von M. pneumonica. Wenn wir von M. dysenterica sprechen, meinen wir auch nur eine sich speziell im Darm lokalisierende M. mit gewissen dysenterieähnlichen Erscheinungen. (Vgl. auch FALCONER (1920).)

Die Neigung zum Wandern zeigende, nicht zur Hepatisation führende, sog. Pneumonia prolifera (SCHRÖNS), die er besonders bei M., seltener bei anderen Krankheiten (wie Typh. abd.) gefunden haben will, ist noch nicht weiter bestätigt.

Gegenüber einer zu weitgehenden Skepsis in der Auffassung der krankhaften Veränderungen in der Lunge infolge von M. verweise ich im übrigen auf die Hyperämien und Hämorrhagien in Lunge und Pleura, ferner auf die Exsudate in Pleura und Perikard bei der Piroplasmose und Trypanosomeninfektion der Haustiere.

Bei einem Falle von Pleuritis, kompliziert mit Schwarzwasserfieber + Malaria, beobachtete ich eine trockene Pleuritis, die ganz zweifellos während der Fieberanfälle vermehrte Erscheinungen darbot. Ebenso beobachtete HERTZ eine Tertiana, bei der während der Apyrexie die pleuritische Reizung zurücktrat.

Nach meinen eigenen Erfahrungen scheint Pleuritis als Komplikation selten zu sein. Während des Weltkrieges ist sie mehrfach beschrieben, z. B. von STEUDEL (vgl. Lit. Prophylaxe), SILBERGLEIT, CORDIER (1919) und anderen. Nach WIENER wäre sie meist serofibrinös und nur selten hämorrhagisch. Bei Kachektikern sind seröse Ergüsse in die Pleuraräume und das Perikard als Folge der M. von früheren Autoren mehrfach erwähnt worden.

D. Zirkulationsorgane.

Allgemeines: Puls und Blutdruck. Während des Froststadiums kommt es auf vasomotorischem Wege zu einer Verengerung der Hautgefäße; der Puls ist klein und gespannt, die Zahl der Pulsschläge stark vermehrt, bis 140 in der Minute, meist im Verhältnis zur Höhe der Fiebertemperatur steigend (vgl. Fig. 81).

Ich beobachtete aber auch zuweilen ein Mißverhältnis, indem die Zahl der Pulsschläge trotz hohen Fiebers nicht über 94—96 in der Minute hinausging.

Der Blutdruck kann im Froststadium sehr stark werden (nach BÜRGER (1919) fast ausnahmslos Steigerung um 20—30 mm Hg.), so daß möglicherweise manche Fälle von Gefäßrupturen, die namentlich im Gehirn zu den bedrohlichsten Symptomen führen, dadurch erklärt werden können.

Diese Gefäßrupturen sind besonders zu befürchten, wenn bereits mechanische Verstopfung der Kapillaren durch infizierte r. Bl. pigmentierte Leukozyten, Pigmentschollen und gequollene Endothelien vorhanden ist.

Im **Hitze- und Schweißstadium sinkt der Blutdruck wieder** infolge Dilatation der Hautgefäße (nach BÜRGER fast ausnahmslos um 20—30 mm Hg unter die Norm), und der Puls wird weich, voll und deutlich dikrot.

Bei der Perniziosa hängt die Beschaffenheit des Pulses auch ab von dem Grade der allgemein schwächenden und anämisierenden Wirkung der Perniziosa auf den Patienten.

Nach WILMS hält die Blutdrucksenkung noch eine ganze Reihe von Tagen an, auch wenn infolge von Chinintherapie kein neuer Anfall auftritt. Chinin allein setzt bekanntlich den Blutdruck nicht herab. Die betreffende Blutdrucksenkung bleibt bestehen, bis entweder durch einen neuen Anfall eine vorübergehende Steigerung entsteht, oder bis die Malariatoxine allmählich ihre Einwirkung auf das vasomotorische Nervensystem verlieren, nach A. PLEHN (1919) bis tief in die Latenzperiode, auch ohne erkennbare Störung der Herztätigkeit. Vgl. auch MONIER-VINARD & CALLIER u. ROBERTSON (1922).

Nach JEANSELME u. DALIMIER (1918) wäre der Minimaldruck während der Apyrexie bedeutend herabgesetzt und unbeständig, der Maximaldruck annähernd normal oder etwas höher, da-

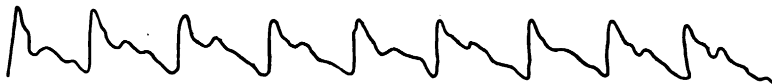
Fig. 81.



Sphygmographische Kurve des Pulses bei Tertiana simpl. Froststadium.



Sphygmographische Kurve des Pulses bei Tertiana simpl. Übergang der Hitze in Schweißstadium.



Sphygmographische Kurve des Pulses bei Tertiana simpl. Stadium der Entfieberung.

gegen im Schüttelfrost der Minimaldruck um 3—5° erhöht, im Hitzestadium der Maximaldruck um 2—4°, der Minimaldruck alsdann stark vermindert. Nach Eintritt des Schweißstadiums wieder ähnliche Verhältnisse, wie bei der Apyrexie.

Nach G. RIEBOLD (1919) wäre mit der Blutdrucksenkung evtl. auch das Entstehen mancher Ödeme zu erklären.

Herz.

Bei mehrfachen akuten Anfällen schwerer Perniziosa kann es, wie Verf. in drei Fällen deutlich bemerkte, zu erheblicher Herzdilatation kommen. Die Bedingungen sind gegeben durch Vermehrung des Blutdrucks im Beginn des Fiebers, welche zur Herzdehnung führen kann, ferner durch vielleicht primäre Schädigung des nervösen bzw. muskulären Apparates des Herzens durch das Malariatoxin.

Bei gesunden Individuen und bei entsprechender Therapie, die auch die Kräftigung des Herzmuskels bezweckt, wird meist völlige Restitutio ad integrum erfolgen. In anderen Fällen kommt es zu sekundärer Hypertrophie. Wiederholen sich die Schädigungen, kann eine **Myokarditis** die Folge sein, wobei die durch die M. eintretende Anämie unterstützend wirkt.

Auch nach GALLENGA würden zunächst die nervösen Apparate des Herzens betroffen, wodurch Arrhythmie mit Extrasystolen und oft länger dauernde Tachykardie entstehen. Auf eine primäre Schädigung der Herznerven dürften auch die Symptome von Angina pectoris zu beziehen sein, welche bei Perniziosa zuweilen von mir beobachtet wurden.

Verf. erlebte einen solchen Fall in Kamerun, bei dem die Angina pectoris jedesmal nur während der Perniziosaanfälle in ganz ungemein heftigem Grade auftrat, um mit dem Schweißausbruch sofort zu schwinden. In der Apyrexie und auch nach der Entfieberung zeigte das Herz völlig normale Verhältnisse. Vgl. auch LANCERAUX bei LÖHNING (1922).

Die zahlreichen verschiedenen Herzerkrankungen, die TRIANTAPHYLLIDES sämtlich auf M. zurückführt, bedürften jedenfalls einer kritischen Sichtung. Wir müssen immer wieder scharf unterscheiden zwischen den direkten Wirkungen, die sich stets nach M. äußern, und solchen, die sich nur bei geschwächten Individuen finden. Dasselbe trifft zu für TREMOLIÈRES u. CAUSADE (1922).

An dem Zustandekommen der Myokarditis, besonders in den Tropen, dürften meistens auch noch andere Faktoren, wie Alkoholismus, Ärger, Sorge, allgemeine Nervosität usw., eine Rolle spielen. (Vgl. später Kapitel Chinin und Herz und PULAY (1918).)

Endokarditis und Endarteriitis sind bisher nicht mit Sicherheit als Folgen des Malariaprozesses erwiesen.

Während auch LAVERAN, KELSCH u. KIENER den malarischen Ursprung der Arteriosklerose leugnen, wollen (außer STYLE u. WHITEWELL) DUMOLARD, AUBRY und GRANGER unter Zuhilfenahme der Röntgenuntersuchung in Algier angeblich die außerordentliche Häufigkeit der chronischen Aortitis bei Malarikern, festgestellt haben. (? V.)

Sie trennen auch histologisch die betreffenden Veränderungen von syphilitischen, lassen aber schließlich doch die vielleicht spezifisch malarische Natur unentschieden.

LAVERAN und LE ROY DE MÉRICOURT, zit. nach LÖHNING (1922) haben aber in Algier durchaus nicht mehr Arteriosklerose beobachtet als in Frankreich. Ich schließe mich mit MARCHIAFAVA u. BIGNAMI dieser Skepsis durchaus an.

Venenthrombosen können sich bei marantischen Malarikern infolge des Darniederliegens der ganzen Zirkulation entwickeln.

Die Lymphdrüsen.

BERTRAND beschreibt 50 Fälle sog. Malariabubonen, während deren es zu Fieber, Appetitlosigkeit und Abmagerung kam, ohne Beweise für die Malarianatur des Leidens beibringen zu können.

Verf. sah bisher niemals irgendeinen Einfluß des Ch. auf Drüsenschwellungen bei Malarikern, für die trotz sorgsamsten Nachforschens kein äußerer Grund (wie Verletzungen usw.) gefunden werden konnte. Bekanntlich sind Lymphdrüsenschwellungen bei Trypanosomainfektion etwas Alltägliches.

Eine weitere Besprechung dieser Lymphdrüsenschwellungen dürfte dem Kapitel „klimatische Bubonen" angehören.

E. Sekretionsorgane (Nieren).

Entsprechend den pathologisch-anatomischen Veränderungen der M.-Niere, bez. den toxischen Einwirkungen kann es, je nach dem Grade derselben, zu Funktionsstörungen von steigender Bedeutung kommen.

Albuminurie.

Die Angaben über die Häufigkeit derselben lauten sehr verschieden.

BATES fand in 42% Albuminurie, COSTA in 32 von 103 Fällen, THAYER und HEWETSON in 50% von 284 Fällen, ZIEMANN in Fällen von Perniziosa in Kamerun relativ selten. In dem Hospital von Grosseto (Italien) sah ich bei Perniciosa gravis in 36 Fällen nur 6mal Albuminurie.

Künftig müßte mehr berücksichtigt werden, ob es sich um Neuerkrankung oder um Rezidiv handelt.

Wie auch THAYER (in ALLBUTT u. ROLLESTON's „System of Medicine") und PEZZI richtig angeben, ist Albuminurie bei Perniziosa im allgemeinen zweifellos häufiger als bei T. und Q., aber auch dann in der Mehrzahl der Fälle nur angedeutet. Möglich, daß in Kamerun die schon wegen möglicher Schwarzwasserfiebergefahr energisch eingeleitete Flüssigkeitszufuhr die Zahl der Nierenreizungen vermindert. Nur CLARKE und MALCOLM WATSON, erwähnt nach CLARKE, bezeichnen die Quartana-Pa. als häufigste Ursache der Albuminurie. CLARKE fand sie unter 57 Fällen 32mal.

Bei der Ausscheidung des Albumen handelt es sich in erster Linie um Serumalbumin. (Vgl. auch unter „Stoffwechsel".) Versteckter Beginn der Albuminurie macht eine häufige Kontrolle des Urins bei Malarikern immerhin notwendig. Verf. beobachtete mehrfach Fälle von intermittierender Albuminurie bei Europäern, wo die Ausscheidung des Albumen während der Apyrexie aufhörte, bzw. erheblich geringer wurde.

KIEWIET DE JONGE (1908) konnte in Java bei 795 Eingeborenen keine orthostatische Albuminurie finden, ebensowenig ZIEMANN in Kamerun bei mehreren hundert, wohl durchgehend latent m.-infizierten Eingeborenen.

Nephritis.

Die zahlreichen früheren Angaben über M.-Nephritis berücksichtigten nicht die neueren Anschauungen über Nephritis, wie sie durch die Arbeiten neuerer Autoren, wie z. B. FRIEDRICH MÜLLER, VOLHARD und FAHR, STRAUSS, MUNK, UMBER usw. festgelegt worden sind.

Einige Autoren unterscheiden bekanntlich bei Nierenerkrankungen

1. Nephrose, bei der es zu degenerativen Prozessen in den Epithelabschnitten der Niere (also im eigentlichen Parenchym) kommt.
2. Die Glomerulonephritis. Hauptsächlich gekennzeichnet durch das Auftreten von r. Bl. im Urinsediment und durch die spätere Blutdrucksteigerung.
3. Nierensklerose infolge primärer arteriosklerotischer Veränderungen der kleinsten Nierengefäße (primäre Schrumpfniere). Eine malarische Ursache für diese ist m. W. in der Literatur noch gar nicht behauptet worden.

Mehr und mehr kommt man neuerdings aber zu der Überzeugung, daß die Grenzlinien zwischen 1 und 2 ineinander übergehen können. Jedenfalls kann es bei M. sowohl zu Nephrose wie auch zu Glomerulo-Nephritis und zu einer Kombination dieser beiden Erkrankungen kommen. Nach meinen eigenen Erfahrungen ist Nephrose bei T. und Q. selten.

Häufiger war sie schon bei Perniziosa. Wirkliche Glomerulo-Nephritis beobachtete ich bisher nur bei Perniziosa. Auch hier war die Neigung zur Heilung bei entsprechender Therapie gut ausgesprochen. Einen Übergang von Form 1 zu 2 in sekundäre Schrumpfniere im Anschluß an M. habe ich bisher nie beobachtet, scheint aber nach der Literatur möglich zu sein. Vgl. auch ENRIGHT (1920).

FLENSBURG (vgl. Epidemiologie) erwähnt, daß die M. in Schweden früher am häufigsten durch Nephritis kompliziert war. 1829 wurden in einem Garnisonkrankenhause dort 312 M.-Fälle behandelt mit in nicht weniger als 82 Fällen Komplikation durch Wassersucht! HEARSEY beobachtete in British Central Afrika häufig Nephritis bei Malarialeichen.

EWING sah 1 Fall von akuter hämorrhagischer Nephritis mit deutlicher Unterdrückung der Harnabsonderung, bei dem sich eine große Menge von Perniziosa-Pa. in den Nierenkapillaren fanden, (vgl. auch Taf. VId).

Nach ERDÉLYI und KURZ (1917) soll in gewissen Fällen, auch ohne typisches Fieber, Nephritis als Primärerscheinung auftreten können und nach Ch. verschwinden!!

Chronische Nephritis infolge von Malaria.

Swan beschrieb solche nach Q. Bowman betont auch das auffallend häufige Auftreten der chronischen Nephritis bei der malariainfizierten Bevölkerung der Philippinen. In Afrika wurde das von Ziemann und vielen anderen nicht beobachtet.

Nebennieren.

Schwere Veränderungen in der Marksubstanz wurden von Elmassian bei allen möglichen Protozoenerkrankungen (Trypanosomen, Piroplasmen usw.) beobachtet.

De Bruns führte Melanodermie bei M.-Kranken in Syrien auf Erkrankung der Nebennieren zurück (vgl. die Dunkelfärbungen der Haut bei Kala-azar). Valenti beobachtete angeblich, wie sich während einer Zeitdauer von 25 Tagen bei einem Malariker die Erscheinungen von Morbus Addisoni entwickelten. Nach Ch. Heilung. Vgl. auch Chauffard u. Huber (1922).

Auch Fraga (1917) und Garin, Sarrony u. Pouget (1917) wollen malarische Insuffizienz der Nebennieren beobachtet haben. Die letzteren empfahlen daher außer der üblichen auch Adrenalin-Behandlung. Bei dem Falle Ruscas (1920) zeigte sich indes bei der Sektion außer Perniziosa auch Tuberkulose der Nebennieren. Daher Kritik notwendig. Indes konnten Paisseau und Lemaire (1916) in 3 Fällen von Perniziosa (mit sehr starker Blutdrucksenkung, Erbrechen, Durchfall und Lumbalschmerzen), tatsächlich Degeneration und Nekrosen der Nebennieren mit Hämorrhagien und Thrombosen der Kapselarterien als Todesursache feststellen, ohne gleichzeitige, als Todesursache anzuschuldigenden Veränderungen in Milz, Leber und Nieren.

Glandula thyreoidea.

De Brun will in Syrien, Hume (1919) in Ostafrika den dort relativ häufigen Infantilismus auf malarische Erkrankungen der Schilddrüse zurückführen!

Hume (1919) sah in Ostafrika 30mal akute Schilddrüsenvergrößerung im Anschluß an M., die meist auf Ch. zurückging. Meist handelte es sich um Perniziosafälle bei Europäern. Die Erscheinungen sollen in Schluckbeschwerden, leichtem Muskelzittern, Kopfschmerzen und Herzklopfen, zweimal auch in Exophthalmus bestanden haben.

Parotisvereiterung nach Malaria erwähnt L. Moreau (1917) sicher zu Unrecht.

F. Sexualorgane.

1. Männliches Geschlecht.

Orchitis infolge von M. ist von mehreren französischen Autoren beschrieben worden. Es sollten dabei Hoden und Nebenhoden gleichzeitig anschwellen, im Gegensatz zur gonorrhoischen Entzündung, bei der der Nebenhoden zuerst betroffen wird. Vgl. Brimont (1909).

Ich halte diese tropischen Orchitiden mindestens in der Mehrzahl der Fälle als bedingt durch Filariainfektion, und es gelang mir einmal in dem aspirierten Saft des geschwollenen Hoden Filariaembryonen nachzuweisen. An und für sich wäre es ja nicht unmöglich, daß die Malaria-Pa. auch mal in den Kapillarnetzen des Hodens ihre Prädilektionsstelle fänden.

Ein Fall von Orchitis, der mit den Fieberanfällen kam und ging, wurde von Vecchia (1920) beobachtet. Endovenöse Ch.-Injektion brachte schnelle Heilung. Andere Ursachen, wie Gonorrhöe, Parotitis, Syphilis und Tuberkulose waren auszuschließen.

Infantilismus.

Borelli sah bei Männern, die schon seit langem an immer rezidivierender M. gelitten, ein Atrophie der Hoden eintreten, während gleichzeitig auch die ganze übrige Entwicklung zurückblieb. Ich habe in Afrika, Amerika, Italien, Syrien und Palästina dieselbe Erfahrung bisher noch nicht machen können.

Indes führt Chimisso (1922) den Infantilismus an der Adriatischen Küste Süd-Italiens, Foley und Parrot (1918) in Algier auf M. zurück. Man muß aber bei der Erklärung des tropischen Infantilismus immer auch die Frage evtl. gleichzeitiger Ankylostoma- bzw. Nekator-Infektion prüfen.

Mammitis,

angeblich im Anschluß an Malaria, beobachteten CARNOT und BRUYÈRE (1917) in 5 Fällen an der Saloniki-Front, DE BRUN (1918) in 11 Fällen.

2. Weibliches Geschlecht.

Metrorrhagien sind bei akuter M. mehrfach beobachtet. Gerade sie führen während der Gravidität leicht zum Abort. Auch soll es bei m.-kranken Wöchnerinnen schwerer zur Rückbildung des Uterus und leichter zu Nachblutungen infolge von Atonie des Uterus kommen. Verf. hat das letztere bei den fast stets einer gewissenhaften Ch.-Prophylaxe unterworfenen Missionarinnen Kameruns, mit einer Ausnahme, nicht gesehen. Auch Amenorrhoe, im Anschluß an M. vorkommend, ist beschrieben worden, ferner Hämorrhagien im klimakterischen Alter, bzw. Sterilität. Jedenfalls soll die Fruchtbarkeit bei malarischen Frauen nachlassen. Es wird bei allen diesen Erscheinungen meines Erachtens zu leicht der Einfluß des tropischen Klimas mit dem der M. zusammengeworfen. Z. B. ist Dysmenorrhöe in den tropischen M.-Gegenden nach meinen Erfahrungen auch bei Frauen ungemein verbreitet, die ganz zweifellos m.-frei sind, während Dysmenorrhöe in den M.-Gegenden Italiens durchaus nicht verbreiteter ist als in m.-freien. Man wird daher die Dysmenorrhöe auch ganz zwanglos durch die klimatisch bedingten Änderungen in der Wärmeökonomie des Körpers erklären können.

Einen Fall von evtl. Metritis und Perimetritis, beschreibt HEINEMANN (1919) bei einer tertianakranken Europäerin, bei der nach Ch. die Erscheinungen schnell zurückgingen.

Andererseits sind Aborte und Sterilität in manchen Fällen sehr wohl als Folgen der M., meist wohl der Toxine, aufzufassen. Wir wissen, daß ganz dieselben Erscheinungen auch bei Säugetieren, z. B. bei Kühen, sehr oft bedingt sind durch die den Malaria-Pa. mehr oder weniger nahestehenden Piroplasmen (auch Trypanosomen).

Nach SANT' ANNA wurden in dem verseuchten Lourenço Marques 21% Aborte gegen 6,6% in Europa beobachtet. Auch MAXWELL sah in Amoy viel Aborte und Frühgeburten toter Früchte nach M., wobei die erhöhte Temperatur, besonders in der zweiten Schwangerschaftshälfte, gefährlich wäre.

Vgl. auch GAIDE (1905), LOUROS (1906), RIGOLLET (1921) und VIGNES (1922).

WESELKO, vgl. Kap. 19, sah bei 1520 m.-kranken Schwangeren in Albanien 12 Aborte und 83 Frühgeburten im 8. Monat.

In Fiebergegenden darf man daher nicht vergessen, bei Beginn der Wehen und auch nach erfolgter Geburt Ch. zu geben, da die Geburt bei latenter M. sehr häufig Rezidive auslöst, und es ohne Ch.-Prophylaxe zu Fieber kommen kann, die ohne Blutuntersuchung den Gedanken an beginnende Sepsis usw. nahe legen können.

G. Das Nervensystem

wird ganz besonders häufig in Mitleidenschaft gezogen.

Gerade im Nervensystem können die krankhaften Folgeerscheinungen der M. noch nach dem Aufhören der Anfälle weiter bestehen bleiben, bzw. dann erst zum Ausbruch kommen (vgl. allgem. Pathologie u. pathol. Anatomie).

1. Erkrankungen des zerebralen Nervensystems ohne nachweisbare Lokalisation.

Wir erwähnten bereits die bei der akuten Infektion, besonders bei Perniziosa, so oft auftretenden Kopfschmerzen, die mit den Anfällen kommen und gehen können oder auch beständig sind, ferner Delirien, Sopor und das nicht seltene

Koma.

Nicht ganz selten kann auch das erwähnte Koma Stunden, ja selbst einige Tage noch nach Verschwinden derPa. aus dem peripheren Blute bestehen bleiben, und man hat in solchem Falle wohl die Differentialdiagnose gegenüber Meningitis, Hirnhämorrhagien, Urämie usw. zu berücksichtigen. LÖWENSTEIN sah in einem zur Heilung kommenden Falle sogar ein 7tägiges Koma. Wenn noch CHEYNE-STOKES'sche Atmung und Schluchzen eintritt, sind das prognostisch immer sehr ungünstige Symptome. Wenn trotz des Schwindens der Perniziosa-Pa. und trotz energischer Therapie die bedrohlichen Erscheinungen bleiben, muß man an eine Fortdauer der Toxinwirkungen bzw. an anatomische Schädigung der Hirnrinde denken.

CARDAMATIS sah diese komatösen Stadien in Griechenland bei den Perniziosen in den Monaten Juli bis Dezember, also in der Zeit der dortigen Neuerkrankungen, häufig.

Der Eintritt des Koma bei M. hängt von dem allgemeinen Körperzustand des Patienten und der Lokalisation der Pa. im Gehirn ab, wobei die Temp. zuweilen subnormal sein kann.

Gefährlicher noch ist ein sog. **Stadium algidum,** bei dem das Bewußtsein vollkommen erhalten bleibt. Es kommt bei demselben zu einer starken Abkühlung der Haut unter gleichzeitiger Zyanose. Der Gesichtsausdruck gewinnt einen hippokratischen Zug. Die Augen, deren Pupillen meist erweitert sind, schauen mit leerem, traurig-mattem Ausdruck vor sich hin, und kalter Schweiß bricht aus. Die Nasenspitze fühlt sich eiskalt an. Trotzdem kann man bei sorgfältiger Messung die Temp. noch jetzt etwas über normal finden, um dieselbe später in der Agonie noch mehr fallen zu sehen.

Zuweilen kommt es zu diesen Zuständen, nachdem eine enorme Schweißentwickiung voraufgegangen ist (Perniciosa diaphoretica). CARDAMATIS sah diese algide Form unter 6000 Fällen von Perniziosa nur dreimal.

Von Reizungserscheinungen seien noch epileptiforme und tetanische Krämpfe erwähnt (GRAHAM und andere). Erstere sind nach eigener Erfahrung nicht selten. Zu den allgemeinen nervösen Erscheinungen gehören auch das Schluchzen und das Aufstoßen (meist ein Signum malum). Die Konvulsionen und die Kontrakturen treten nach BARDELLINI nur in dem Fieberanfalle und vorübergehend auf, während man Chorea eher bei kachektischen Malarikern finden soll!

Auch die klinischen Symptome von Paralysis agitans, Tetanie, Tetanus und akuter Ataxie, infolge von M. sind beschrieben worden.

Akute Tetanie sahen HEBERT u. BLOCH (1920) bei gewöhnlichem T.-Rezidiv. Ch.-Heilung.

1903 wurde ich in Kamerun zu einem Faktoristen gerufen, der schon in vielen Tropengegenden gewesen war, angeblich ohne an M. zu erkranken. Einige Wochen in Duala, angeblich stets ganz gesund; wird nachts von seinem Diener bewußtlos aufgefunden. Körper gestreckt, in tetanischer Kontraktur, Augen geschlossen. Lidreflex nicht vorhanden, Pupillen beiderseits gleich, mittelweit, auf Licht nicht reagierend. Augäpfel etwas nach oben gerichtet. Tiefer Sopor, aus dem er durch keine Mittel zu erwecken. Puls regelmäßig und kräftig, 90, Atmung leise, regelmäßig, nicht beschleunigt. Gesichtsausdruck friedlich. Wangen leicht gerötet. Temp. 38,5. Sopor hält 8 Stunden an. Am anderen Morgen kehrt unter Schweiß das Bewußtsein zurück. Im Blute spärliche junge Perniziosa-Pa. Bei späterem Rezidiv ähnlicher, aber viel leichterer und kürzer dauernder Sopor. Ziemlich geringer Alkoholismus, keine Lues, keine hereditäre nervöse Belastung.

Man hatte schon an Vergiftung durch Neger gedacht. Auch VAN HAEFTEN sah einen intermittierend verlaufenden, mikroskopisch festgestellten Perniziosaanfall mit tetanischen Krämpfen. Letztere kamen und gingen mit den Anfällen. Die Krämpfe können auch lokaler Natur sein, wie z. B. in der Glottis und in den Waden.

Ich selbst beschrieb einen mit den Anfällen kommenden und gehenden Fall von Krampf der Kehlkopfmuskulatur, der allein durch Perniziosa bedingt war.

Schnelle Heilung allein durch Ch.

Auch Ablenkung der Augen, Trismus und tonische Kontrakturen des Schlundes sind beobachtet. Nach CARDAMATIS und KANELLIS treten Krämpfe meist nur bei Kindern mit dazu disponiertem Nervensystem auf.

Bei einem kleinen Bakwirikinde in Viktoria (Kamerun), das einen schweren Perniziosaanfall bekam und Schizonten und Gameten im Blute aufwies, kam es zu allgemeinen Konvulsionen von epileptiformem Charakter. Die Gehirnkapillaren waren strotzend mit Pa. und pigmentierten Leukozyten erfüllt.

Epilepsie und Malaria.

Ein Fall von Epilepsie nach Malaria ist neuerdings ausführlich von Wilucki (1922) beschrieben worden. Ich selber habe noch z. Zt. 2 Fälle in Behandlung mit zeitweisen epileptiformen Krämpfen, die von den Betreffenden mit vollster Bestimmtheit auf M. zurückgeführt werden. (Vgl. die Malariagranulome Dürcks in Abschnitt „Gehirn" (Patholog. Anatomie.)

Unter den allgemeinen motorischen Reizerscheinungen sind auch Chorea, Athetose und Tremor von paretisch gewordenen Gliedern zu erwähnen, ebenso Kontrakturen.

Auch heftige Schwindelanfälle, die in den Fällen von Triantaphyllides außerordentliche Grade erreichten, sind beobachtet worden.

Meningo-Encephalitis und Meningismus nach Malaria ist nicht selten beschrieben worden. Porot (1920). Caputo erlebte Genickstarreanfälle von 10—12 h Dauer und gleichzeitig mit den M.-Anfällen, die nach Heilung der M. durch Ch. verschwanden, ähnlich Vitello.

Differentialdiagnostisch ist zu bemerken, daß bei wirklicher Meningitis die Symptome meist in einer gewissen Ordnung aufeinanderfolgen, und daß auf das Stadium der Reizung das der Lähmung folgt, also zunächst Spasmen und darauf Lähmung, ferner auch zuerst Schmerzen und Hyperästhesie und darauf Anästhesie, entsprechend der Wirkung des wachsenden Exsudats. Bei Meningismus dagegen kommt es nur zu dem Stadium der Reizung. Vgl. auch Rubino.

Als andere allgemein nervöse Erscheinungen während des Anfalles sind Flockenlesen (Subsultus tendinum), Asthma und Druckempfindlichkeit in der Nabelgegend beschrieben. Ferner kann Neurasthenie durch M. mit bedingt sein, wenn auch scharf zu betonen ist, daß gerade in den Tropen außer M. auch eine Fülle anderer Faktoren mithelfen, um das zu erzeugen, was als Tropenneurasthenie, oft von Laien mit dem Namen „Tropenkoller" bezeichnet, in der Geschichte aller Kolonialvölker eine unheilvolle Rolle gespielt hat. Die Loslösung von der Heimat und den gewohnten Fesseln sozialer Art in der Heimat, ein oft falsch verstandenes Herrengefühl gegenüber der farbigen Rasse, Störungen der Verdauung im tropischen Klima, ungewohnte Ernährungsweise, Enttäuschungen, ungewohnte Arbeit körperlicher und geistiger Art, Schlaflosigkeit infolge Geräusche der Eingeborenen oder der tropischen Nacht, bzw. die oft furchtbaren tropischen Gewitter, können bei einem an sich schon labilen Nervensystem diese Labilität noch verstärken. Ganz besonders scheint das bei chronisch M.-Kranken der Fall zu sein, die, ohne an Fieberanfällen zu leiden, bei oft ganz gutem Appetit und guter Verdauung die oft schwere M.-Depression durch Alkohol zu beseitigen suchen und so einen unheilvollen Circulus vitiosus schaffen. Es entstehen dann oft Ausbrüche einer Geistesrichtung, die sich zu direkt pathologischen, ja strafbaren Affekt-Handlungen steigern können. (Vgl. auch unter „Psychosen" und Poleck (1924).

Verf. kannte einen jungen, englischen Kaufmann, einen arbeitsamen, ungewöhnlich energischen und ruhig überlegenden Mann, der auf einsamem Posten in Kamerun, in schwer endemischer Gegend am Wuriflusse lebend, häufig Attacken chronischer M. hatte, ohne Ch.-Prophylaxe zu üben. Wenige Tage später, nachdem ich selber chronische Perniziosa bei ihm festgestellt, fährt er nachts über den Fluß, begießt die Hütte eines schwarzen Geschäftsfreundes mit Petroleum und zündet sie an, um seinen „Feind" zu töten. Fieberanfall will er dabei nicht gehabt haben. Nach einer gründlichen Kur ist ihm sein Vorgehen selber einfach unfaßlich. Von Alkoholismus war in diesem Falle keine Rede. Keine Spur von Intelligenz- und sonstigen moralischen Defekten mehr

zu entdecken. Es erfolgt Verurteilung unter Annahme einer im Moment der Tat verminderten Zurechnungsfähigkeit. Solche Beispiele könnten um viele vermehrt werden.

Nach FALES sollen die amerikanischen Frauen auf den Philippinen schon nach 1 Jahr zu 50% und die Männer zu 30% an Neurasthenie erkranken, was in der neuesten Zeit wohl zu viel gerechnet wäre.

Nicht selten sieht man bei älteren Afrikanern, die fast stets eine Reihe von Perniziosaanfällen durchgemacht haben, ein leichtes Nachlassen der Intelligenz und vor allem Nachlassen des Gedächtnisses, letzteres evtl. auch ohne Störung der Intelligenz. Dasselbe kehrt aber im Laufe einiger Monate nach Rückkehr in die Heimat allmählich wieder.

Ähnliches sah ich auch bei chron. Kriegs-M.

TOUIN erwähnt auch Hystero-Neurasthenie bei einer malariakranken Französin, welche zweimal täglich Anfälle von „grande hysterie" hatte, die er als malarisch auffaßt, und welche durch Ch. günstig beeinflußt wurden. Einmal kam es statt eines Anfalles zu einem Fieberanfall. Blutuntersuchungen liegen leider nicht vor. Der Fall ist daher in seiner Ätiologie doch zweifelhaft.

Nach MARANDON DE MONTYEL soll die M.-Infektion auch eine Intoleranz gegen Alkohol bedingen und bei hereditär belasteten Malarikern leicht Alkoholismus mit folgender Demenz auftreten! Den ersten Teil dieses Satzes habe ich nicht bestätigen können, Fälle der zweiten Art nicht gesehen.

Psychosen.

Psychosen, zweifellos infolge von M. entstanden, sind von LÉMOINE und CHAUMIER, VON KRAFFT-EBING, IWANOFF, PASMANIK, CARDAMATIS und KANELLIS beschrieben. Z. B. bemerkte DAGA im Anschluß an M. epileptiforme Krämpfe, gefolgt von maniakalischem Delirium und Selbstmordversuch. Vgl. auch Kap. XVII D.

Nach PASMANIK scheinen weibliche Kranke von Malariapsychosen etwas häufiger betroffen zu werden als männliche! In den Tropen dürfte bei Europäern eine Richtigstellung schwierig sein, da zurzeit dort noch überall die Männer überwiegen.

Nach MARANDON DE MONTYEL sollten die Malariapsychosen an sich nichts Charakteristisches zeigen und die M. nur eine auslösende Rolle spielen.

Nach KRAEPELIN hätte man folgende Typen zu unterscheiden:

1. Febris perniciosa delirans, 2. Psychosis typica, 3. Psychosen der Malariakachexie.

Bezüglich der Ätiologie muß man sich klarmachen, daß, wie bei allen anderen Psychosen, es sich auch bei den M.-Psychosen um eine gewisse Disposition handeln muß, ferner um ein auslösendes Moment. Dies auslösende Moment kann bedingt sein

1. durch ein mechanisches Moment, nämlich Ausschaltung gewisser Gehirnpartien infolge kleiner Embolien, Thrombosen, bzw. kleiner Hämorrhagien,

2. durch die hypothetischen M.-Toxine, welche Degeneration des Ganglien- und Wucherung der Gliazellen bedingen.

3. durch primär während des Anfalles oder erst sekundär auftretende Anämien.

Bezüglich Literatur verweise ich auf das betr. Kapitel in diesem Handbuche, bzw. auf BETHGE.

KRAEPELIN fand eine Prädisposition bedingt durch Belastung, Alkoholismus, frühere erschöpfende Krankheiten, Affekte, Trauma usw. in 25% von 39 Fällen. Wie schon KRAEPELIN andeutet, brauchen, je stärker die Disposition entwickelt ist, um so schwächer die äußeren auslösenden Ursachen zu sein.

Wir können die eigentlichen M.-Psychosen meines Erachtens statt, wie KRAEPELIN in drei, in zwei Gruppen einteilen,

in Fieberdelirium-Psychosen, mehr oder weniger an die akuten Anfälle ge-

bunden, meist während derselben stärker werdend und nach dem Anfalle bei entsprechender Therapie größtenteils schnell und ganz abheilend.

Gewöhnliche Malariapsychosen, in der Mehrzahl der Fälle während oder im Anschlusse an Anfälle entstehend, fast nur durch chronische M. bedingt, und einige Wochen bzw. Monate oder noch länger dauernd, um dann entweder in Demenz oder, bei entsprechender Therapie, in Heilung überzugehen.

Die Psychosen marantischer Malariker (Kachektiker Kraepelin's) sind als gewöhnliche Erschöpfungspsychosen zu betrachten, die nach M. wie nach jeder Infektionskrankheit auftreten können, brauchen also hier nicht weiter erörtert zu werden.

Bei den ad 1 erwähnten Psychosen kommt es gleich bei Beginn des Fiebers meist zu schweren Kopfschmerzen, Benommenheit und Unruhe, dann zu Verwirrtheit, Halluzinationen und Illusionen, oft Angstzuständen, nicht selten mit Neigung zu Mord oder Selbstmord, wozu sich noch lokalisierte oder allgemeine Krämpfe gesellen können. Schließlich kann es zu Koma mit folgendem Exitus kommen, oder der Kranke fällt nach Schweißausbruch in tiefen, soporösen Schlaf, aus dem er mehr oder weniger fieberfrei, meist völlig amnestisch oder nur in dunkler Erinnerung an seinen Anfall, erwacht, worauf sich der Anfall mit neuem Fieberausbruch wiederholen kann. Nicht selten kommt es während des Fieberabsturzes auch nur zu Remissionen der psychischen Erscheinungen. Im allgemeinen verschwinden mit dem endgültigen Fieberabfalle, bzw. einige Tage später, nach energischer Therapie die psychischen Erscheinungen. Fast immer handelt es sich bei ad 1 um Perniziosa- und meist um Neuerkrankungen. Mehr oder weniger typisch ist der maniakalische bzw. halluzinatorische Charakter. Zuweilen können, wie ich in vier Fällen feststellen konnte, die Verfolgungsideen noch nach dem Fieberanfalle und nach Eintritt sonst normaler psychischer Funktionen, wenigstens zum Teil, erhalten bleiben. Von der psychischen Erkrankung bleibt gewissermaßen eine sichtbare psychische Narbe zurück.

Fall a. Junger Kaufmann in Kamerun, unter abenteuerlichen Verhältnissen lebend, wobei er sich schwere Grausamkeiten gegen Eingeborene zuschulden kommen ließ. Häufig M.-Anfälle, kein Ch. Erkrankt plötzlich, als er bei einem anderen Kaufmann zu Besuch ist, nachts wieder an Fieber und soll schon während des Beginns des Fieberanfalls in psychischer Beziehung eigenartigen Eindruck gemacht haben. In der Nacht hört er, daß seine Gastgeber sich flüsternd über ihn unterhalten. Er sieht deutlich aus der Wand einen Arm hervorragen, welcher einen auf ihn gerichteten Revolver hält. Flucht. Einem anderen Kaufmann erzählt er am anderen Morgen im Urwalde, man hätte ihn ermorden wollen. Nach Ch. Heilung des Fiebers. Indes bleibt die Vorstellung, daß man ihn in jener Nacht hätte ermorden wollen, dauernd bestehen. Intellekt blieb erhalten, aber kein rechtes Verständnis für seine Grausamkeiten. Wenn man ihm seine Wahnidee ausreden will, schweigt er mürrisch oder sagt nur, was er selber gesehen, könne man ihm doch nicht ausreden. Freisprechung und Heimsendung, da das Gericht die Möglichkeit annahm, daß auch die begangenen Grausamkeiten unter dem Einflusse der zweifellos bestehenden M.-Infektion begangen wären.

Fall b. Junger, kräftiger Kaufmann, aus gesunder Familie, Ch. prophylaktisch noch nicht genommen, erkrankt etwa 3 Wochen nach Ankunft an heftiger Perniziosaneuerkrankung. Keine hereditäre Belastung in nervöser Beziehung, kein Alkoholismus. Während des Fieberanfalls Vorstellung, daß seine Kollegen, welche ihn in Wirklichkeit in liebevollster Weise gepflegt hatten, sich zusammengetan hätten, um ihn zu schlagen und vielleicht zu töten. Nach energischer Therapie vollkommene Heilung. Indes bleibt die erwähnte Idee auch nach Heilung so hartnäckig bestehen, daß der im übrigen geistig und körperlich völlig gesunde Mann aus disziplinarem und geschäftlichem Interesse nach einer anderen Faktorei versetzt werden mußte.

Die beiden anderen Fälle waren ganz ähnlich.

Ein deutlich intermittierendes Verhalten der maniakalischen Anfälle zeigte sich 1899 bei einem jungen Kaufmanne in Kamerun. In der Apyrexie schwanden die halluzinatorischen Vor-

stellungen, und nur ein leichter Grad von Verwirrtheit blieb zurück, der mit Heilung der M. auch gänzlich verschwand.

Wie meine Fälle beweisen, braucht in Gruppe 1 nicht immer ein die Psyche schädigendes Moment schon längere Zeit vorher bestanden zu haben. Nicht selten kommt der Tropenarzt in die Lage, sich vor Gericht über die Straffähigkeit von Malarikern, welche während akuter oder chronischer M. Vergehen begangen haben, zu äußern. Ich mußte mich bei genauester Prüfung der Sachlage meist auf den Standpunkt stellen, daß fast immer die freie Willenstätigkeit zur Zeit des Verbrechens auf Grund der Erkrankung ganz oder zum Teil auszuschließen war.

Auch HARTWICH beobachtete einen Fall, bei dem sich im Anschlusse an M. eine Psychose entwickelt hatte, deren Ätiologie nicht richtig erkannt wurde, und die zur gerichtlichen Verurteilung führte. Ch. ohne Erfolg, bis Salvarsan nach 10 Tagen Heilung und schnelles Rückgehen der Psychose bewirkte.

In seltenen Fällen löst auch Tertiana Delirienpsychosen aus.

BETZ behandelte einen Chinesen mit sehr reichlichen T.-Parasiten, der schon längere Zeit krank war und im Fieberanfall drei Personen verwundet und Brandstiftung begangen hatte. Nach Beendigung des Fieberanfalles, der durch Ch. geheilt wurde, nur noch schwache Erinnerung an die Tat. DOWDEN hatte einen ganz ähnlichen Fall.

Auch TIMPANO sah während und zwischen mehreren T.-Anfällen Neuralgie des ersten Quintusastes, Abgeschlagenheit, Depression, Schlaflosigkeit, Gedächtnisschwäche, gesteigerten Drang zu Bewegungen, Platzfurcht, Illusionen und Halluzinationen. Der Kranke ist, nachdem der Anfall vorüber, wie somnolent, erkennt die Umgebung nicht und stößt unverständliche Worte aus. Nach Ch. völlige Heilung.

Die Gruppe ad 2 scheint fast nur im Verlauf chronischer M. aufzutreten und jedenfalls erst, nachdem ein schädigendes Moment länger auf die Psyche eingewirkt hat. Im Gegensatz zur Gruppe 1 erfährt im Anschluß an die Anfälle das Gehirn hier funktionell durch etwaige Toxine bzw. anatomisch durch direkte Ernährungsstörungen längerdauernde Schädigungen. Dieser Gruppe scheint meist ein mehr depressiver Charakter gemein zu sein.

Ich selber sah einen Fall von wochenlang dauernder Melancholie bei einem früher gesunden, in Kamerun gewesenen Matrosen, bei dem im Blute die Gameten der Perniziosa-Pa. gefunden wurden. Nach Heilung der M. schwand die Psychose.

A. PLEHN beobachtete in Kamerun einen hochgradig abgemagerten Patienten, der völlige Verwirrung und Sprachstörung zeigte, außerdem Blasen- und Mastdarmlähmung. Nach Ch. in kurzer Zeit Heilung. Infolge nicht genügender Ch.-Selbstbehandlung erkrankte er unter ähnlichen Erscheinungen nochmals, worauf nach Ch. und Heimsendung völlige Heilung erfolgte.

In einem anderen Falle A. PLEHN's kam es zu Paralysis progressiva-ähnlichen Symptomen, die unter Ch.-Behandlung wieder verschwanden.

Ob auch die drei von VAN BRERO erwähnten Fälle von schnell und typisch verlaufender Paralyse, nicht doch vielleicht syphilitischer Natur waren, ist nach Verfeinerung der modernen diagnostischen Methoden sehr in Betracht zu ziehen. Vgl. Kap. XVII, D.

Wir sehen aus dem Vorhergehenden, daß sich im übrigen die M.-Psychosen inhaltlich nicht von den anderen Psychosen trennen lassen.

Zu ähnlichen Resultaten gelangte auch FORRESTER (1922), der von Dezember 1918 bis Oktober 1919 die englischen Geisteskranken an der „Saloniki“-Front beobachtete. Es handelte sich um 116 Zugänge mit M.-Anamnese, gekennzeichnet meist durch Verwirrtheit, ebenso häufig durch Depression. In 8 Fällen kam es zu deutlich ausgesprochener Dementia praecox. Bei 24 Fällen mit Depression bestand hereditäre Belastung in 9, bei 31 Fällen Verwirrtheit in 7 Fällen. Die Prognose war durchschnittlich gut. Es handelte sich hier auch um ausgesuchtes Menschenmaterial (Soldaten).

2. Erkrankungen lokalisierter Herde im Gehirn

sind bei Fällen von Hemiplegie mit und ohne Aphasie bzw. Aphasie allein, anzunehmen.

Hemiplegien und Aphasien sind relativ häufig. Seltener sind schon die Monoplegien. Doch berichtete MINE in Formosa auch über letztere. Am häufigsten sah er Lähmung der unteren Extremitäten seltener der oberen, entweder mit oder ohne Sensibilitätsstörungen. Manchmal beobachtete er Blasenlähmung in Verbindung mit Mastdarmlähmung. Wesentlich seltener waren Fälle von Respirationslähmung.

Nur selten ist bei den M.-Lähmungen eine Art von Intermission angedeutet, meistens sind sie mehr oder weniger bleibend. Auch die Symptome von WERNICKE's Poliencephalitis acuta sind nach M. gesehen worden.

MARINESCO (1921) erwähnte einen tödlich verlaufenden Fall von Perniziosa (mit Halbmonden und Ringen), der ganz unter dem Bilde der Encephalitis epidemica verlief, mit „Malaria-Knötchen" in der Umgegend der Gefäße. (Vgl. pathol. Anatomie.)

Isolierte Fälle von mit den Anfällen oder wenige Tage später vorübergehender motorischer Aphasie sind von MINE, RODENWALDT usw., solche von subkortikaler Aphasie von RAO beschrieben worden. Vgl. auch LAFORGUE.

An Entzündung des Warzenfortsatzes und Sinus frontalis erinnerte je ein Fall von RICHARDSON (1916) mit positivem P.-Befunde. Nach Ch. Heilung.

3. Erkrankungen des Kleinhirns bzw. der Medulla oblongata, des Rückenmarks und der peripheren Nerven.

Bulbäre Erscheinungen sind von MARCHIAFAVA und BIGNAMI mehrfach beobachtet worden, auch Sprachstörungen und Paralyse beider Nervi faciales und des Hypoglossus.

DEUTMANN sah bei Perniziosa einseitige Hypoglossusparese mit Dysarthrie und Ataxie im linken Arm, PANSINI ebenfalls Anarthrie bei akuter M., LUZATTO bulbäre Erscheinungen bei T. simplex.

POZZILI erlebte bei einem Kinde mit M. Störungen des Gleichgewichts, Ausdruckslosigkeit des Gesichts, Intentionszittern, skandierende Sprache und Störungen der Sehnenreflexe. Kein Babinsky, kein Romberg. Sensibilität normal.

MERCURI beobachtete einen Fall von Perniziosa mit Dysarthrie und Dysphagie, aber ohne jede Bewußtlosigkeit, bei dem es unter Temperaturabfall trotz Ch. zum Exitus kam und Pigmentierung von Leber, Milz und Gehirn gefunden wurde.

In einem Falle rezidivierender leichter T. MATHIEU's traten vor dem Fieberanfall nur die Erscheinungen von Dysarthrie ein.

VAN DRIEL beobachtete bei gewöhnlicher T. das nach Ch. schwindende Bild der spastischen Spinalparalyse.

Die klinischen Erscheinungen der multiplen Sklerose sind relativ häufig beobachtet worden. Dieselben können sowohl intermittierendes Verhalten zeigen, indem sie nur während der M.-Anfälle auftreten, wie dies auch KIEWIET DE JONGE (1903) in einem Falle von T. sah, als auch erst nach dem Schwinden der akuten Infektion.

Bei einem meiner Patienten (frühere T. 1918) war Ch. ohne Resultat.

Bei Erkrankungen des Rückenmarks kommt es nach MANNABERG verhältnismäßig am häufigsten zu Paraplegien der unteren Extremitäten, die oft mit Sensibilitätsstörung und zuweilen mit Mastdarm- und Blasenlähmung kompliziert sind.

Vgl. auch SABATUCCI (1920).

Fälle von Blasenlähmung bei Komatösen sind durchaus nicht selten.

Ein Patient von Verf. war seit 4 Monaten in Kamerun und durfte auf Befehl seines Chefs kein Ch. prophylaktisch nehmen, da dasselbe Gift wäre!! Der schwächlich gebaute, alkoholabstinente Mann erkrankte 2 Tage vor der Aufnahme im Hospital unter starker Hitze ohne voraufgegangenes Froststadium. Gleichzeitig bemerkte er fast völlige Lähmung beider Beine, besonders des rechten. Blasen und Mastdarmstörungen bestanden nicht, ebenso keine deutlichen Sensibilitätsstörungen. Im peripheren Blute eine enorme Menge von Perniziosa-Pa. Temp. stets unter 39,5° C. Während die Lähmung des linken Beines die Rekonvaleszenz nur wenige Tage überdauerte, ging diejenige des rechten Beines unter Massage und elektrischer Behandlung nur langsam innerhalb einiger Wochen zurück.

Fälle von BROWN-SÉQUARD'scher bzw. LANDRY'scher Paralyse nach M. sind von POZZILI und LENDERS beschrieben worden.

In dem Falle von LENDERS führt dieser die entstandene LANDRY'sche Paralyse auf ererbte Lues zurück und macht die M. nur als auslösendes Moment verantwortlich. In dem Falle POZZILI's, bei dem andere Momente als M. ausgeschlossen wurden, finde ich in der Anamnese kleine Drüsen am Halse erwähnt, so daß vielleicht auch hier die Lues das primäre Moment darstellt.

Ein beständiges Zittern beider Hände, besonders der linken, welches mit einem M.-Anfall begann und während der verschiedenen Fieberperioden anhielt, um erst bei völliger Heilung zu verschwinden, wurde von JOURDAN beobachtet. Ähnliches beschrieb FORNACA bei einer T.

Das Bild spastischer Spinal-Paralyse bei gewöhnlicher T. sah VAN DRIEL (1918).

Polyneuritis und Neuritis.

GLOGNER beschrieb sechs Fälle von Polyneuritis in Samarang, welche sich während und nach der M.-Infektion entwickelten, und die er von der dort einheimischen Beriberi unterscheidet. In vier Fällen war die Blutuntersuchung positiv.

SCHEUBE verhält sich, wohl mit den meisten Autoren, den Fällen GLOGNER's gegenüber skeptisch, da es Mischinfektionen von M. und Beriberi sein könnten.

EWALD, JOURDAN u. DUMOLARD sahen ebenfalls Polyneuritis malarica, letzterer relativ häufig. Nach CAMPBELL kommt es zur M.-Polyneuritis immer erst nach wiederholter Wirkung der M.

Polyneuritis infolge mazedonischer M. mit gastrischen Krisen und pseudotabischen Erscheinungen, mit Heilung nach Ch., beschrieb auch WÖRNER (1919). Vgl. auch BARYEAN (1916).

Auch nach BARDELLINI tritt die M.-Neuritis selten nach einem, meist erst nach mehreren Fieberanfällen auf, dann aber meist multipel. Auch wäre ihre Dauer meist eine längere, und Atrophien und Deformationen, z. B. Pes equino-varus, nicht selten zu sehen. In letzteren Fällen, die der alleinigen Ch.-Therapie widerstehen, muß auch symptomatische Behandlung eintreten (Elektrizität usw.).

Nach SCHUPFER (erwähnt nach MARCHIAFAVA) sind für die M.-Neuritis charakteristisch die Verschlimmerung der motorischen und sensiblen Erscheinungen während der Fieberanfälle, die Seltenheit der Entartungsreaktion in den gelähmten Muskeln und die häufigen vasomotorischen und trophischen Veränderungen, ferner die fast ständige Abwesenheit von Sphinkterenstörungen.

Unter den Neuralgien sind noch außer denen des Quintus beobachtet Hemikranien, Neuralgien des Pharynx, angeblich auch des Zwerchfells, der Okzipital-, Interkostal- und der Lumbalnerven, ferner Neuralgien des Ohres, der Gallenblase, der Ovarien, des Darmes, während des akuten Anfalles auch Hyperästhesie der Haut und Druckempfindlichkeit der großen Nervenstämme.

Nach DAVILLÉ (erwähnt nach MANNABERG) soll es auf den neuen Hebriden sowohl während als auch vor den M.-Anfällen häufig zu Neuritis mit heftigen Schmerzen am Fußrücken um die Malleolen herum, in den Hüften, Handgelenken und im Ellenbogen kommen. (??).

In diesem Zusammenhange erwähne ich auch einen selbstbeobachteten Fall von chronischer T. simplex bei einem Italiener, bei dem es während der Anfälle stets zu einem starken Jucken

in der Gegend der rechten Schulter kam. Störungen des Nervensystems bestanden nicht. Neuere, auf Blutuntersuchungen beruhende Beobachtungen über das sog. burning of feet, welches in Ostindien, Birma, Malakka beobachtet ist, habe ich nicht finden können. Dasselbe wurde auch für malarisch gehalten und äußerte sich in einer sehr großen, anfallsweisen Schmerzhaftigkeit der Fußsohlen, oft auch der Handteller, welche jede Berührung unmöglich machte (??).

Auch uterine Koliken intermittierender Art, die auf Ch. sofort zurückgingen, wurden von Mine beobachtet.

Dagorn und Heymann beschrieben auch einen Patienten, der unter wiederholtem Gefühl von „Brennen" in den Extremitäten mit leichtem Ödem der Füße und gleichzeitigem Fieber erkrankte. Schmierkur und Salvarsan wiederholt ohne Resultat. Schließlich Perniziosa-Pa. festgestellt. Ch. Heilung.

France will in einem Falle einen um den anderen Tag auftretende rheumatische Schmerzen in einer alten Narbe über dem Schienbein beobachtet haben. Keine Temperatursteigerung. Salizyl ohne Einfluß. T.-Parasiten nachweisbar Nach Ch. Heilung!!

France sah ferner bei einer T. eine im Tertiantyp auftretende Neuralgie des linken Hüftgelenkes, ohne Temperatursteigerung. Lokale und Salizylbehandlung ohne Einfluß. Nach Ch. Heilung!

In einem Falle Mancini's von Perniziosa handelte es sich angeblich um Neuralgie des rechten N. phrenicus. Ch. Heilung.

Einem Teile der vielfach in der Literatur erwähnten M.-Neuralgien kann man auch trotz des Pa.-Nachweises, trotz der schnellen Chininwirkung, skeptisch gegenüberstehen, da Ch. auch sonst gegen Neuralgien hilft und der Pa.-Fund ein zufälliger sein konnte.

Wir werden das immerhin mit erheblicher Kritik zu behandelnde Heer der angeblichen M.-Neuralgien noch bei dem Kapitel „Larvata" zu streifen haben.

Erkrankungen der vasomotorischen Nerven sind von einigen auch in Fällen von intermittierender Entzündung der Nasen- und Rachenschleimhaut und der Urethra angenommen. Vgl. auch Schweizer u. Bonaventura.

H. Sinnesorgane.

1. Augen.

Bindehäute. Während der Anfälle kann es zu akuter Hyperämie der Konjunktiven kommen, die mit den Anfällen kommt und geht. Es besteht dabei Lichtscheu und Tränenträufeln (1mal selber bei T. in Norditalien beobachtet).

Hyperämie der Konjunktiven findet sich nicht selten auch bei M.-Supraorbitalneuralgie.

Nach Yarr sind die intermittierenden Ophthalmien fast stets einseitig und fast immer linksseitig.

Von älteren praktischen Ärzten in den Wesermarschen Deutschlands wurden mir auch intermittierende Blutungen in die Konjunktiven und aus den Tränenkanälchen, die mit den Anfällen kommen und gehen sollten, berichtet! Dieselben sollten bald gleichzeitig mit den Anfällen auftreten, bald als Fieberlarven, vgl. diese. Blutuntersuchungen liegen allerdings nicht vor.

In einem Falle von mikroskopisch festgestellter perniziöser M. in Kamerun sah ich die Hyperämie der Konjunktiva während der Anfälle nur auftreten, wenn gleichzeitig Ch. gegeben wurde. Ch. allein hatte nicht diese Wirkung.

Keratitis superficialis soll nach Yarr als oberflächliches, serpiginöses Geschwür auftreten und zwar während oder nach dem Fieberanfall, und Ch. soll, ohne daß eine lokale Therapie notwendig ist, eine schnelle Heilung herbeiführen!

Kipp sah diese Form von Keratitis in 120 Fällen. Nach van Millingen (erwähnt nach Yarr)

wäre dabei die Hornhaut anästhetisch. MANSON (1920) erwähnt ebenfalls Hornhautgeschwüre, DE GARYS (1919) 2mal Herpes corneae in Mazedonien.

Keratitis profunda soll, ohne deutlichen Reizzustand zu bewirken, zuweilen bei Kachektikern auftreten, und es kommt zu einer grauen Infiltration der mittleren und tieferen Hornhautschichten. Ich selber habe Ähnliches bei M. noch nicht gesehen. Bei Trypanosomeninfektion der künstlich mit Tse-tse-Parasiten geimpften Hunde dürften die Hornhauttrübungen schon jedem Forscher aufgefallen sein.

Herpes corneae ist ebenfalls angeblich nach M. beobachtet worden. Bei komatösen Kranken, und wenn die Augenlider offen stehen, können natürlich Schädigungen verschiedener Art die Kornea treffen.

Die Pupillen sollen während akuter Anfälle nicht ganz selten Unterschiede zeigen.

Iritis, welche durch M. hervorgerufen wäre, ist nach YARR sehr selten, TANGEMANN (nach MANNABERG) beobachtete einen Fall von Iritis, der auf Atropin nicht reagierte, aber bei Ch.-Behandlung rasch zur Heilung gelangte.

Chorioidea und Retina. Infolge derselben Schädlichkeiten, welche durch Zirkulationsstörungen (Thrombosen, Hämorrhagien, Toxine) das Gehirn treffen, kann es auch zu Erkrankungen der Chorioidea und Retina kommen und zwar zu Netzhautblutungen, zu Neuritis optica und zu Retinochorioiditis.

Bei letzterer ist nach YARR der Augenhintergrund stark venös hyperämisch, und die Papille erscheint rot und leicht geschwollen. Bei rechtzeitiger energischer Ch.-Behandlung können diese Erscheinungen bald zurückgehen. Bei der chronischen M. dagegen kann es zu langsam fortschreitender Retinochorioiditis kommen mit Atrophie der Kapillaren in der Chorioidea (vgl. Lehrbücher über Augenheilkunde).

Nach SULZER soll die Neuritis optica besonders bei Kachektikern auftreten und in 80% der Fälle in Atrophia nervi optici übergehen. RAYNAUD und MOURSOU beschrieben auch einen Krampf der Gefäße der Retina, wodurch es zu intermittierender Amaurose kommen kann, die angeblich auf Chinin hin heilt.

Die Retina und die Papille können während der akuten Anfälle auch starke Hyperämie zeigen und sogar Hämorrhagien in die Makula selbst und längs der Gefäße aufweisen. Vgl. MIGLIORINI 1917. Demgegenüber bedingt, was differentialdiagnostisch wichtig ist, Ch.-Amaurose Ischämie der Papille und Einschränkung des Gesichtsfeldes, was bei M.-Amaurose nicht der Fall ist. Vgl. auch Ch.-Wirkungen und DA MATTA.

Von sonstigen Sehstörungen infolge von M. sind noch ein- oder doppelseitige Hemiopie beschrieben, ebenso Blutungen und Trübungen in dem Glaskörper, ferner Gesichtsfeldeinschränkungen auf einer oder meist auf beiden Seiten in vorübergehender und bleibender Form.

MINE sah Amaurose als häufigste Sehstörung nach M. Blutungen der Retina waren nach MINE in perniziösen Fällen nicht selten.

Eine ausführliche Zusammenstellung der Literatur über Netzhautblutungen bei M. hat WERNER gegeben. Er unterscheidet zwischen kleinen peripheren Blutungen in der Netzhaut, die PONCET angeblich immer bei tödlich verlaufender Malaria sah, und großen peripapillären und Makulablutungen.

Nach WERNER scheint die Blutung weniger von der Parasitenart als von dem Grade der Malariaanämie abhängig zu sein.

Wie schon WERNER hervorhebt, scheint die Macula lutea die Prädilektionsstelle für diese Blutungen zu sein. In zweien meiner drei Fälle war die Macula lutea allein betroffen.

Therapeutisch wäre, vorwegnehmend, zu erwägen, ob nicht bei Retinalblutungen infolge von M., um die Blutdrucksteigerung zu vermindern, eine Lumbalpunktion

bzw. Aderlaß vorzunehmen wäre. Bei Schwarzwasserfieber würde ich natürlich nicht zu einem derartigen Versuch raten. Vgl. dieses.

2. Ohren.

Man führte intermittierende Gehörstörungen und Entzündungen am Mittelohr auf M. zurück. Blutuntersuchungen über diese Fälle liegen nicht vor.

Dieselben müssen daher noch mit Vorbehalt betrachtet werden. Dasselbe gilt auch von dem angeblich infolge der M.-Anfälle zuweilen intermittierend eintretenden Verlust des Geruchs und Geschmacks.

J. Bewegungsorgane.

Muskeln.

Starke Muskelschmerzen werden gerade bei Perniziosa häufiger beobachtet, besonders in der Muskulatur der Beine und des Rückens. Bei Perniziosa soll auch körnige bzw. wachsartige Degeneration der Muskeln vorkommen.

Knochen und Gelenke

können während der M.-Anfälle noch schmerzhafter sein als die Muskeln, besonders Schien- und Kreuzbein, ebenso die Gegend der Gelenke. Zuweilen werden diese Schmerzen nur durch Beklopfen hervorgerufen. Die Patienten geben häufig an, das Gefühl zu haben, als ob durch die Knochen ein Strom eiskalten Wassers hindurchgeleitet würde. Mit Einbruch des Schweißstadiums verschwinden die Schmerzen fast immer sofort. Eine Erklärung dieser Schmerzen ist schon früher gegeben worden. Lyon (1917) fand besonders bei chron. rezidivierender T., auch starke Schmerzhaftigkeit der Wirbelsäule, was sicher nicht immer der Fall ist. Die Knochen- und Gelenkschmerzen betonen noch ganz besonders Wiener u. Chimisso (1922).

Literatur

über spezielle Pathologie der Malaria, Kap. XV u. XVI (vgl. auch allgem. Pathol. u. pathol. Anat.).

1919 Alamartie, H., Les gangrènes palustres des membres. Presse méd. N. 46. S. 459.
1910 Alberto, B., Sulla pulmonite prolifera dello Schrön nella infezione malarica. Policlin. S. prat. 5.
1913 de Almeida, Th., Un Caso de Asthma palustre, observado numa Menina de Sete Annos. Archivos Brasileiros de Med. Sept. V. 3. N. 8.
1906 Anderson, A. R. S., Splenic abscess in malarial fever. Lancet. N. 4339.
1914 Ammermann, C. C., Med. Experiences in the Amazonian Tropics. U. S. Naval M. Bull. 8. N. 2.
1910 d'Arnaud, Gerkens, P. R., Het symptome complex van Basedow by Malaria tropica. Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië. Deel 50.
1904 Ascoli, Successioni morbose da malaria. Policlinico, Sezione med. Fasc. 11, 12.
1910 Austregesilo, A., Über Infektionspsychosen i. d. Tropenländern. Arch. f. Sch. u. Trop. N. 9.
1898 Bardellini, Sui disturbi del sistema nervoso nelle malaria. Annali di med. nav.
1921 Bass, C. C., An attempt to explain the greater pathogenicity of plasmodium falciparum as compared with other species. Americ. j. trop. med. B. 1. N. 1.
1905 Bassu, Considerazioni sopra un caso di perniciosa comitata pura emorragica. Gazz. d. ospedali. N. 16. S. 171.
1920 Bateman (E. N.), Observations on the Diagnosis and Treatment of Malarial Fever. Med. Jl. Australia. Feb. 21.
1913 Bates, J. P., A review of a clinical study of malaria fever in Panama. J. Trop. Med. 15. Mai.
1916 Baujean, R., Epidémie de polynévrite palustre simulant le béribéri. Bull. Soc. Path. exot. N. 8.
1900 Bertrand, Adénites palustres. Ebenda. Mai-Juin.

1909 BETHGE, K., Über Malariapsychosen. Malaria. B. 1. H. 3. S. 198.
1911 BETZ, W. A., Malaria als oorzaak van Krankzinnigheid. Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië. Deel 31. S. 436. (Vgl. N. 106 des vorjähr. Berichts.)
1907 BIFFI, U., Über das Vorkommen einer bedeutenden Menge von Urobilin im Blute menschlicher Leichen. Folia haematologica, Juni. N. 4.
1901 BILLET, A., Sur quelques formes anormales du paludisme. Presse méd. N. 28.
1901 Derselbe, De la formule hémo-leucocytaire dans le paludisme. Bull. méd. de l'Algérie. Nr. 5.
1902 Derselbe, Erythème scarlatiniforme intermittent d'origine paludéenne. Extrait des Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris.
1905 Derselbe, Erythème rubéoliforme de nature paludéenne. Ebenda. 17. Febr.
1915 BILLINGS, F. O. u. POST, W. E., Fatal Malaria due to the Tertian Parasite. — Chicago Path. Soc. 1915. S. 209—215.
1905 BINDI, F., Edema acuto circoscritto in malarico. Gazz. d. osped. N. 19.
1885 BLANC, Contribution à l'étude de la gangrène palustre. Arch. de méd. et pharm. m. V. 5.
1901 BOINET, E., La rupture de la rate chez les paludéens. Progr. méd. N. 46.
1910 BONAVENTURA, A., A propos de deux cas de malaria du sympathique et spécialement du plexus solaire. Tommasi, 20. Juli und Sem. méd. 14. Sept.
1915 BOSSELINI, P. L., Distrofia aplasica ungueale malarica. Gion. Ital. d. Malatt. ven. e. d. Pelle. Nr. 3.
1910 BOWMAN, F. B., The incidence and complications of malaria in the Philippine islands with special reference to its treatment with Arsenophenylglycin. Philippine Jl. of Sc. B. 5. N. 3.
1921 BRAUER, L. und FRAENKEL, E., Das Malariaexanthem im klinischen und pathologisch-anatomischen Bilde. Arch. f. Sch. u. Trop. B. 25. N. 12.
1902 BRAULT, J., Marche de la température dans les formes intermittentes de la Malaria dans les pays chauds. Arch. général de médecine. Sept. N. 324.
1909 BRIMONT, E., Sur un cas d'orchite paludéenne. Soc. de Pathol. exot.
1914 BRITTO, A., Un Caso de Nevrite do Motor-ocular Commun e do Pathetico de Origem Palustre. Brazil Medico. Vol. 28. N. 28.
1895 DE BRUN, H., Étude sur le pneumo-paludisme du sommet. Rev. de méd. Nr. 5. Nr. 11.
1910 Derselbe, Étude sur l'infantilisme palustre. Rev. de méd. 10. Oktober.
1917 Derselbe, L'érythème paludéen. Ebenda. V. 7. N. 32.
1918 Derselbe, La mammite paludéenne. Ebenda. N. 47.
1919 BÜRGER, M., Über den Blutdruck im Malariaanfall. Med. Klinik. N. 52.
1900 VAN DER BURG, Statistik der Malaria in der niederländisch-indischen Armee von 1878—1889. Weekbl. v. h. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. N. 25.
1898 CAMPBELL, HIGHET H., Malarial Peripheral Neuritis. The Journ. of Trop. Medic. 1. N. 4.
1908 CANTLIE, J., Situation of splenic rupture in enlarged spleens. Journ. trop. med. hyg. 1. Juli.
1908 CAPUTO, Sopra un caso di meningite da malaria. Gazz. osped. N. 11.
1901 CARDAMATIS, J. P. et KANELLIS, SP., Les troubles psychiques dans le palud. Prog. méd.
1917 CARNOT & BRUYÈRE, Présentation de cinq cas de mammite paludique. Bull. et mém. Soc. Med. Hopit. Paris. B. 33. N. 19.
1915 CARPANO, Diffusione et distribuzione delle varie specie di parasiti malarici nella Colonia Eritrea. Annali di med. navale e coloniale. Anno XXI.
1905 CHARLES, J., Du rôle des leucocytes dans l'absorption et l'élimination des substances étrangères à l'organisme. Folia haematologica. N. 4.
1912 CHAUFFARD, Pathogénie des rétinites albuminuriques. Semaine méd. 32. S. 193.
1920 Derselbe, Sur un cas de Cirrhose paludéenne. Jl. des Pratociens. B. 34. N. 1.
1922 CHAUFFARD, A. HUBER, J. & CLÉMENT, R., Paludisme chronique compliqué d'addisonisme, d'atrophie papillaire unilatérale et de polynévrite périphérique. Bull. et Mém. Soc. Hôpit. de Paris. N. 2.
1914 CHIMISSO, Contributo alle manifestazioni cutanee della malaria ec. Rif. Med. V. 30. N. 13.
1922 CHIMISSO, L., Sui dolori ossei articolari nella malaria. „Folia Medica".
1922 Derselbe, Contributo epidemiologico e clinico sull' infantilismo malarico. Rif. Med. N. 11.
1912 CLARKE, I., Tertius, Nephritis and quartan fever. Jo. trop. med. a. hyg. 15.

1919 Cordier, V., Les réactions de la plèvre et du péritoine au cours de l'impaludisme (Pleurésies et péritonites palustres). Ann. de Méd. V. 6. N. 2.
1903 Costa, S., Sulla albuminuria palustre. Arch. de Méd. et de Pharm. milit. N. 6.
1914 Crespin et Ceccaldi, Oedème aigu bronchoplégique dans le décours d'accès palustres. Azotémie concomitante. Soc. de Méd. d'Algèr. 18. Febr.
1914 Crespin, J., Quinine et Hectine dans le Paludisme. Bull. Gen. de Therap. V. 167. S. 463.
1908 Cropper, J., Phenomenal abundance of parasites in the peripherical circulation of a fatal case of pernicious malaria. Journ. Trop. Med. Hyg. 16. März.
1915 Cruz, O., Algumas molestias produzidas por protozoarios, Conferencia feita na Bibliotheca Nacional. Brazil Med. V. 29. N. 44 u. 45.
1878 Daga, Intoxication palustre, convulsions épileptiformes suivies de délire maniaque et de tentation de suicide par pendaison etc. Bull. de thér. 30. Nov.
1913 Dagori, Cas d'Hémoptysie Paludéenne. Ann. d'Hyg. et Méd. Colon. April-Mai-Juni. V. 16. N. 2.
1912 Dagorn et Heymann, Douleurs Neuralgiques Paludéennes des Extrémités. Bull. Soc. Méd. Chir. de l'Indochine. Nov. V. 3. N. 9.
1901 Daniels, C. W., Enlarged spleens and malaria. The Thompson Yates Laborat. Report. V. 3. Part. 2. Liverpool.
1904 Derselbe, Observations on the diseases of British Malaya. Singapore, Kelly and Walsh. Nov.
1907 Deaderick, W. H., Pernicious Malaria. Memphis med. Monthly. V. 34. N. 3.
1908 Derselbe, Malaria as a cause of purpura haemorrhagica. Bull. de la Soc. de Path. Ex. V. 1. N. 8.
1914 Derselbe, Herpes Zoster and Malaria. Med. Record. V. 86. N. 10.
1904 Deutmann, Een zeldzame complicatie bij malaria tropica (eenzijdige hypoglossusparese, dysarthrie en ataxie van den linkerarm). Geneesk. Tijdschr. v. Ned. Indië. Deel. 44. S. 660.
1914 Dowden, R., Three Cases illustrating Unusual Sequelae of Malarial Fever due to *Plasmodium falciparum*. Indian Med. Gaz. Juli. V. 49. N. 7.
1914 Driel, B. M. van, Een Geval van Spastische Spinaalparese bij Malaria tertiana. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indië. Deel 54. H. 2.
1918 Driel, R. M. van, Eenige gevallen van aandoeningen van het centraal zenuwstelsel tengevolge van Malaria tertiana. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1. Hälfte. N. 16.
1912 Dumolard, Aubry und Trollard, Complications nerveuses du paludisme. Soc. Neurol. 616.
1913 Dumolard, Aubrey und Granger, M., De l'Aortite Paludéenne. Rev. Méd. d'Alger. Dez.
1907 Duprey, A. B., The malaria of the east coast of Trinidad. B. W. J. Jl. trop. med. Vol. 10.
1907 Derselbe, Malarial cirrhosis of the liver. Lancet. 1. August.
1911 Elmassian, Maladies à protozoaires et lésions des capsules surrhénales. Ann. Inst. Past. V. 25.
1920 Enright, J. S., A Note on the incidence of ascites and oedema in malaria. Lancet. B. 199. N. 15.
1917 Erdelyi, P. und J. Kurz, Beitrag zur Kenntnis der Malarianephritis. Med. Klinik. S. 368.
1914 Ettinger, W., Drei Fälle von Malaria mit ungewöhnlich schweren Symptomen. W. kl. W. N. 3.
1900 Ewald, C. A., Ein weiterer Fall von Polyneuritis nach Malaria. Berl. klin. Wochenschr. N. 38.
1901 Ewing, J., A case of malaria with massing of parasites in the Kidney. Am. med. Assoc. 2. V.
1899 Faernside, C. J., Malarial Apoplexy. Ind. Med. Gaz. S. 357.
1918 Falconer, A. W. und Andersen, A. G., Clinical types of subtertian Malaria, as seen in Salonika in September, Oktober, and November 1916. Jl. Roy. Army Med. Corps. B. 30. N. 2.
1920 Falconer, A. W., The Pulmonary Manifestations in Malaria. Ebenda. B. 34. N. 2.
1899 Fazio, G., A strange case of malarial melanodermia. Journ. of trop. Med. Jul.
1913 Fazzari, G. B., Malaria ed epatie suppurata. Mal. e. Malat. d. p. caldi. Anno IV. Fasc. I.
1904 Ferruccio e Mario, Febris perniciosa. Gazz. d. ospedali. N. 130.
1910 Flu, P. C., Einige interessante Fälle aus der Tropenpraxis. Arch. f. Sch. u. Trop. S. 207.
1918 Foley, H. u. Parrot, L., Note sur les arrêts de Developpement et l'infantilisme d'origine paludéenne en Algerie. Bull. Soc. Path. Exot. V. 11. N. 10.
1920 Forrester, A. T. W., Malaria and insanity. Lancet. B. 198. N. 1.
1907 Fornaca, G., Tremore da malaria. Policlinico, Sez. prat. Fasc. 31.
1913 Fraga, Cl., Le foie dans le paludisme chronique (étude de son état physique et fonctionnel). Rev. de méd. Jg. 33. N. 10. S. 816—828.
1917 Fraga, C., Suprarenal Syndrome in Paludism. New Orleans Med. a. Surg. Jl. V. 70. N. 5.
1907 France, J. J., Some atypical manifestations of paludism. New York med. journ. 9. Febr.

1912 FROES, J. A. G., Un Caso de Aphemia Transitoria Palustre etc. Brazil. Medico.
1921 FROES, A. G., A case of afebrile quartan malaria, with urticaria. Jl. trop. med. a. hyg. B. 24. N. 16.
1903 GAIDE, Pseudotuberculose d'origine palustre. Ann. d'hyg. et de méd. col. S. 666.
1905 Derselbe, Du rôle du paludisme en obstétrique. Ann. d'hyg. et de méd. col.
1902 GALLENGA, I disturbi cardiaci nella malaria. Soc. Lancis. degli osp. Rom, 1. III.
1917 GARIN, CH. et PASQUIER, CH., Urticaire et paludisme. (Trop. Dis. Bull. 293.) Referat.
1917 GARIN, C., SARRONY et POUGET, Les syndromes surrénaux frustes dans le paludisme secondaire. Progrès Méd. V. 32. N. 39.
1919 DE GARIS, MARY, C., Notes on Malaria as seen in Macedonia. Med. Jo. Australia. B. 2. N. 5. (Nach Trop. Dis. Bull. B. 25. N. 2.)
1909 GRAHAM, E., Unusual manifestations of malaria. Jl. trop. med. a. hyg. 15. Mai.
1857 GRIESINGER, Infektionskrankheiten. Virchow's Handbuch der speziellen Pathologie u. Ther.
1903 GROS, H., Sur quelques manifestations rares du paludisme. Le Caducée. 20. Juni.
1914 GROSDEMANGE, Paludisme et maladie de Raynaud avec gangrène limitée des orteils. La Propaganda Antimalarica. N. 4. S. 117.
1922 GÜNTHER, B., Malaria mit einer dem Erythema nodosum ähnl. Hautaffektion. M. Klin. N. 46.
1901 VAN HAEFTEN, F. W., Febris intermittens perniciosa tetanica. Gen. Tijds. v. Niederl. I. 41.
1913 HAMMOND, F. A. L., Malarial Gangrene. Indian. Med. Gaz. Juni. V. 48. N. 6.
1911 HARTWICH, W., Erfolg d. Salvarsanbehandlung b. einem Fall v. Malaria. Münch. m. Woch. 44.
1915 HATORI, J., Blackwater Fever in Formosa. Ann. Trop. Med. a. Parasit. V. 8. N. 4.
1915 HEARD, W. H., Case of Malarial Fever with Motor Paralysis of the Legs. — Jl. Trop. Med. u. Hyg. S. 271.
1905 HEARSEY, H., Malarial fever in British Central Africa. Brit. Med. Journ. 11. November.
1920 HÉBERT, PIERRE et MARCEL BLOCH, Paludisme à masque de tétanie. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 36. N. 5, 6, 7.
1920 HEHIR, P., Researches on the Treatment of Benign Tertian Fever. Lancet. S. 1382—83.
1885 HEINEMANN, Über Malariakrankheiten in Vera Cruz. Virch. Arch. N. 102.
1919 HEINEMANN, H., Ein Fall von durch Malaria bedingter Metritis und Perimetritis. Arch. f. Sch. u. Trop.-Hyg. H. 6.
1904 HOPE, LAURA M., Notes on 1783 cases of malaria. Journ. of Trop. Med. 15. Juni.
1903 VAN DER HORST, C. E., Warnemingen in de praktijk over Malaria. Nederl. Tijdschr. v. G.
1910 HOWARD, R., General description of the diseases encountered during ten years medical work on the shores of lake Nyasa.
1919 HUME, J. B., Enlargement of the thyroid gland in Malaria. Brit. med. Journ. 22. XI. S. 661.
1901 IWANOFF, A., Des psychoses paludéennes. Medicinskoje Obozrenie 1900. N. 3. Ref. Rev. de méd. 21. 3.
1904 JAKUSCHEWSKY, Zur Frage über die klinische Bedeutung der Beständigkeit der roten Blutkörperchen bei verschiedenen Krankheiten. Russ. med. Rundsch. N. 6. S. 345.
1910 JAMES, W. M., Quartan Malaria and its Parasite etc. Proceedings of the Canal Zone Med. Soc.
1903 JANNISSEN, Een geval van subcorticale motorische aphasie door malaria tropica. Geneesk. Tijdschr. voor Nederl.-Indië. Afl. 6.
1917 JASTROWITZ, Zur Klinik des Tertianafiebers. D. med. Woch. N. 43.
1918 JEANSELME, E. & DALIMIER, R., La pression artérielle au cours du paludisme secondaire. Presse Méd. B. 26. N. 65.
1919 JOB, E. u. HIRTZMANN, L., Paludisme et Diarrhée. Bull. et Mém. Soc. Hôp. d. Paris. B. 35. N. 22.
1922 JONA, GIUSEPPE, La tinta dei malarici. Policlinico, sez. prat. V. 28. N. 29.
1922 JONESCO, D. &. M. POPPER, La cirrhose hépato-splénique paludéenne. Presse Méd. B. 30. N. 44.
1906 JOURDAN, Du tremblement palustre. Presse Méd. 15. August.
1914 JOUVEAU-DUBREUIL, H., Note sur le Paludisme à Tchentou (Setchouen, Chine occidentale). Bull. Soc. Méd. Chirurg. de l'Indochine. B. 5. N. 1.
1904 KANELLIS, SPIRIDION, Quelques Réflexions sur l'Etiologie du Paludisme. Grèce Médicale. Juin.
1902 KARAMITSAS, Über die Malariakrankheiten in Athen. Festschrift für v. LEYDEN.
1917 KELLY, F. L. & GEIGER, J. C., Endemic Index of Malaria in the Northern Sacremento Valley, California. Amer. Med. Assoc. V. 68. N. 18.

1907 Kieffer, Ch. F., Malignant diseases and malaria. Med. Record. 27. April.
1902 Kiewiet de Jonge, G. W., Malaria. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indië. D. 42.
1903 Derselbe, Malaria tertiana met verschijnselen van sclérose en plaques. Ebenda. S. 341.
1908 Derselbe, Over albuminurie by Inlanders. Ebenda. Deel. 48. afl. 3.
1910 Derselbe, Over het zamengaan van typhus abdominalis en malaria. Ebenda. Deel. 50. 4.
1924 Korteweg, P. C., De Aanvangs koorts der Malaria-Tertiana. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. Eerste Helft. N. 15.
1881 Kraepelin, Über den Einfluß akuter Krankheiten auf die Entstehung von Geisteskrankheiten. Arch. f. Psych. B. 11.
1909 Lafforgue, Lymphocytose rachidienne au cours d'une paralysie palustre transitoire. Province méd. V. 22. N. 19.
1912 Leger, A., Maladie de Raynaud palustre avec éosinophilie locale. Bull. Soc. Path. exot. 6.
1917 Leger, M. & Ryckewaert, P., Hématozoaire de la fièvre quarte et accès pernicieux mortel. Bull. Soc. Pathol. exot. N. 10.
1887 Lémoine et Chaumier, Des troubles psychiques dans l'impaludisme. Ann. méd. psych.
1910 Lenders, Th., Landry'sche Paralyse im Anschlusse an Malaria. Malaria, B. 2. H. 4.
1908 Lithgow, E. G. R., A case of spontaneous rupture of the spleen. Jl. royal med. corps. July.
1922 Löhning, Beiträge zur Pathologie und Therapie der Arteriosklerose. Zeitschr. f. Krankenpflege. H. 1.
1906 Louros, C., Über den Einfluß des Malariafiebers auf die Schwangerschaft, die Geburt und das Wochenbett. D. m. W. N. 2.
1913 Lovelace, C., The etiology and treatment of hemoglobinuric fever. Arch. of intern. Med. S. 674.
1904 Luzatto, M., Perniciosa con sindrome cerebellare et anarthria e terzana estiva con sintomi bulbari. Riforma med. Napoli. V. 20. S. 316—390.
1918 Lyon, Wirbelschmerzen bei Malaria. D. m. W. N. 29.
1921 Lyon, Ernst, Magen- und Darmstörungen bei Wechselfieber, besonders bei Malaria tertiana. Arch. f. Verdauungskrankh. B. 27. H. 6.
1902 Mac Farlane, W. J., Further observations regarding the malarial origin of Zoster. The New York Medical Journ. 2. Aug.
1914 Macfie, J. W. Scott., Note on Fatal and exceptionally Intense Infection with Malaria *(P. falciparum)*. Lancet. Dez. S. 1354.
1907 Mancini, V., Un caso di nevralgia del frenico da malaria. Policlinico Sez. pr. Fasc. 5.
1920 Manson, W. H., Personal Experiences of the Ocular Sequelae of Malaria. Glasgow M. Jl. p. 127.
1908 Marchoux, E., Accès paludéens à formes pneumoniques et dysentériques. Bull. de la Soc. Path. Exot. N. 4.
1920 Massari, Milzruptur bei Malaria. W. kl. W. N. 42.
1912 Da Matta, Anosmia palustre. Rev. Med. de S. Paulo. V. 15. N. 24.
1914 Derselbe, Casos de pseudo-tabes palustre no Amazonas. Notas para o seu diagnostico differencial, Pathogenia. Brazil Med. V. 28. N. 41—44.
Derselbe, Nevrite optica no decurso de meningite determinada por febre perniciosa palustre. Arch. Brazil. de Med. S. 320.
1910 Mathieu, Di un caso di sindrome bulbare da malaria in un terzanaria primaverile. Policl. Sez. prat. Fasc. 25.
1908 Maxwell, P., The use of quinine during pregnancy, labour and the puerperium. Transact. of the Soc. of Trop. Med. and Hyg. S. 229.
1903 Memmo e Infante, Schemi dell' infezione malarica. Scuola di Sanità militare. Florenz.
1912 Mercuri, Cl., Perniciosa malarica con sindrome bulbare. Riv. osped. 2. S. 132—133.
1913 Mereu, F., La Malaria in Nurra. Condizioni Sociali, Economiche ed Igieniche. Malaria e Mal. d. Paesi Caldi. April-Mai. V. 4. N. 3.
1917 Migliorini, Emorragie retiniche da infezione malarica. Morgagni Archivio. V. 59. N. 2.
1905 Mine, N., Über sechs Fälle von isolierter motorischer Aphasie nach einem Malariaanfall. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. B. 9. N. 12.
1907 Mollow, W., Fall von Koma bei Malaria tertiana. Ebenda. S. 529.
1910 Derselbe, Zur Klinik der Malariadysenterie. Malaria, B. 2. H. 3. S. 148.

1917 MONIER-VINARD & CALLIÉ, La tension artérielle dans le paludisme fébrile. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpit. de Paris. V. 33. N. 9—10.
1893 MONTYEL, MARANDON DE, Geistesstörungen bei Malaria. Rev. de médic. S. 329.
1903 Dieselben, Über Sumpffieber und Alkohol. Annal. médic. psychol.
1903 Derselbe, Contribution à l'étude des troubles intel. dans l'impaludisme. Revue de méd. N. 719.
1917 MOREAU, L., Parotidites suppurées d'origine palustre. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. d. Paris. V. 33.
1918 MOREAU, LAURENT, Sur deux cas de gangrène du pied et de la jambe, ayant pour cause une artérite d'origine palustre. Bull. Soc. Path. Exot. V. 11. S. 29.
1914 MUSGRAVE, WALKER, JACKSON, BANKS, VASQUEZ, GUTIERREZ, DALBURG, CONCEPCION, COX and GUZMAN, Sanitary survey of the San José Estate and adjacent properties on Mindoro Island, Philippine Islands, with special reference to the epidemiology of malaria. The Philipp. Journ. of Sc. Abt. B. B. 9. N. 2.
1911 NICLOT, Sur un cas d'évolution simultanée et proportionnée de la fièvre de Malte et du Paludisme. Bull. de la Soc. de Path. Exot. Februar. Tome 4. N. 2.
1899 NOCHT, Über Tropenmalaria bei Seeleuten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. N. 1. S. 1.
1912 NOLAND, LLOYD und WATSON, F. C., Spontaneous Rupture of the Malarial Spleen. A Report. of Three Cases. Proc. Canal Zone. Med. Ass. for the Half-year, April bis Sept. Vol. 5. Pt. 1.
1900 OSLER, W., A case of multiple gangrene in malarial fever. Bull. of the Johns Hopkins Hosp.
1902 OUWEHAND, C. D., Die Leukozytenformel des Blutes bei Eingeborenen und Europäern in den Tropen. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indië. D. 42.
1917 PAISSEAU & LEMAIRE: Deux cas de gangrène des membres d'origine palustre. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpit. de Paris. V. 33. N. 5—6.
1922 PAISSEAU, G. & LOUBRIEU, Paludisme autochtone à plasmodium praecox. Paris. Méd. B. 12. N. 6.
1901 PANSINI, S., Una sindrome cerebellare con anartria da malaria acuta. Rif. med. N. 264.
1897 PASMANIK, D., Über Malariapsychosen. Wien. med. Wochenschr. N. 12 u. 13.
1908 PATTERSON, J. F., Malarial Pneumonia. Indian Medic. Gaz. S. 75.
1913 Derselbe, The cerebral form of pernicious malaria. Journ. of the Amer. med. assoc. B. 61. N. 20.
1906 PENDE, N., Il liquido cefalo-rachidiano in alcuni casi di perniciosa malarica. Policl., S. med. 3.
1913 PEPE, T., Febbri Comitate (Complicated Fevers). Gaz. d. Ospedali e d. Cliniche. 21. Sept.
1899 PLEHN, A., Die Tropenanämie und ihre Beziehungen zur latenten und manifesten Malariainfektion. D. m. W. N. 28—30.
1906 Derselbe, Über Hirnstörungen in den heißen Ländern und ihre Beurteilung. A. f. Schiffs- u. Tr.
1919 Derselbe, Blutdruck, Herzarbeit und Herzkraft. D. m. W. N. 18.
1919 Derselbe, Zur Parasitologie, Klinik und Therapie der Malaria. M. m. W. N. 6. u. 7.
1903 PÖCH, R., Über d. Verhalten d. weißen Blutkörp. b. Malaria. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 42.
1924 POLECK, Über die eigentlichen Ursachen und über das Wesen der sogenannten Tropen-Neurasthenie. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. B. 28. N. 5.
1919 POLLITZER, H., Über Volumen pulmonis diminutum. Münch. m. Woch. N. 38.
1920 POROT, A., Méningites paludéennes. Lyon méd. H. 52. N. 9.
1921 POUS CHAZARO, E., Las manifestaciones tardias del paludismo la cirrosis del higado de origen palustre — etc. Revista Mexicana de biologie. V. 2. N. 2.
1908 POZZILI, P., Sindrome di Brown-Séquard in soggetto malarico. Policlinico, Sez. prat. Fasc. 31.
1912 Derselbe, Sindrome Cerebellare Malarica. Policl. sez. prat. 7. Juli. V. 28.
1912 PRAMPOLINI, Contributo allo studio dell' infezione malarica in rapporto agli interventi operativi ed ai traumi. Il Policlinico. 31. März.
1918 PULAY, E., Klin. Beobachtungen über pathologische Herzbefunde bei Malaria. Med. Klinik. B. 14. N. 45.
1902 PURJESZ, S., Beiträge zur Malariafrage. Wien. klin. Rundsch. N. 16.
1920 RAISON, C. A., Ruptured Malarial Spleen: Splenectomy: Recovery. Brit. Med. Jl. June 19. 827.
1912 RAO, Motor aphasia due to Malaria. British med. Journal.
1900 REES, D. C. A., A case of malignant malarial fever with cerebral Symptoms terminating fatally in England. The Brit. med. Journ. S. 308.
1919 RIEBOLD, G., Komplikationen der Malaria von seiten des Gefäßsystems. M. m. W. N. 15.

1916 RICHARDSON, CH., Malaria simulating Diseases of the Mastoid and Frontal Sinus. Ann. Otol. Rhinol. & Laryngol. V. 25. N. 3.
1915 RIEGEL, Halbmondfieber *(Malaria tropica)*, erworben in Nordpolen. Münch. m. W. S. 1534.
1921 RIGOLLET, Menace d'avortement dans le cours d'un accès pernicieux. Guérison par le traitement quinique. Bull. Soc. Path. Exot. V. 14. N. 9.
1922 ROBERTS, ST. R., The Influence of Malaria on the Circulation. Amer. Jl of Trop. Med. N. 5.
1911 RODENWALDT, Motorische Aphasie bei Malaria tropica. Arch. f. Sch. u. Tr.hyg. S. 125.
1902 ROSS, W. G. and DANIELS, C. W., Haemorrhagic pancreatitis in acute malaria. Journ. of trop. Med. Febr. 15.
1913 RUBINO, G., Un Caso di Perniciosa Malarica a Sindrome Meningitica con Linfocitosi del Liquido Cerebro-spinale. Rivista Ospedaliera. 31. Juli. V. 3. N. 14.
1897 RUGE, R., Der Parasitenbefund bei den Malariafiebern und seine Verwertbarkeit für die Erkennung, Behandlung und Verhütung der Malariafieber. Arch. f. Sch. u. Trop. N. 4—6.
1903 Derselbe, Syphilis und Malaria. Eine parasitologische Hypothese. Zentralbl. f. Bakt. B. 32.
1916 RUTHERY & LEVY, Eruption purpurique généralisée à très larges éléments chez un paludéen. Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpit. de Paris. V. 32. N. 23.
1920 SABATUCCI, F., Le paraplegie nella malaria. Policlinico sez. prat. Jg. 27. N. 7.
1905 SAKORRAPHOS, M., Sur un nouveau syndrome clinique d'origine très probablement paludique. Le chloropaludisme. Rev. de méd. Année 25. N. 1.
1915 SALM, A. J., Een geval van Malariapsychose. — Geneesk. Tijdschr. v. Ned. Ind. B. 55.
1909 SANT'ANNA, JOSÉ, F., A procreação do europeu em Lourenço Marques. Med. cont. 11. Sept.
1902 SANTAREL, Notes médicales sur Sse-Mao (Chine). Ann. d'hyg. et de médec.-colon. S. 179.
1913 SANTAMARIA, M., Some Notes on tropical Diseases observed in the Republic of Colombia. Journ. of trop. Med. and Hyg. N. 7. Vol. 14.
1920 SCHAEFER, OTTO, Über nervo-psychische Störungen im Verlauf der Malaria. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. B. 61. H. 3.
1912 SCHNEIDER, O., Febris recurrens und sein Zusammentreffen mit Malaria in Nordsyrien. Arch. f. Sch.- u. Trop. S. 130—162.
1922 SCHÜFFNER, Malaria in Belawan during the construction of the ocean harbour. Mededeelingen v. burgerl. Geneesk. Dienst Nederl. Indie. S. 47.
1902 SCHUPFER, Ulteriore contributo allo studio dei disturbi nervosi e delle nevriti malariche con particolare riguardo alla loro patogenesi. Policlinico. V. 9.
1905 SCHWEIZER, F., Intermittent angiospasm on the basis of chronic Malaria. New York Med. Journ. and Phil. Med. Journ. 27. Mai.
1918 SEYFARTH, Komatöse und dysenterische Formen der Malaria tropica in Südostbulgarien. M. m. Woch. N. 22.
1918 Derselbe, Milzvergrößerungen in Südbulgarien und ihre Folgeerkrankungen: Aszites, Milzabszeß, Milzruptur, Wandermilz, Milzptosis und Stieldrehung, sowie ihre Beziehungen zur Malaria, Kala-Azar und zur „Anaemia splenomegalica". Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. N. 17. S. 305.
1918 Derselbe, Merkpunkte und Ratschläge für die Diagnose der Malaria. B. kl. W. N. 39.
1920 SHEAF, E. W., Spontaneous Rupture of Malarial Spleen. Brit. Med. Jl. S. 767. June 5.
1920 SHEVINGTON, J., Spontaneous Rupture of Malarial Spleen. Brit. Med. Jl. Ap. 24. S. 571.
1917 SILBERGLEIT, Referat (Vortrag). Deutsch. med. Wochenschr. Jan. S. 95.
1920 SIMONS, H., Eine ganz außergewöhnliche Malaria quartana. Arch. f. Sch. u. Trop.-Hyg. H. 7.
1901 STEPHENS and CHRISTOPHERS, Reports to the Malaria Committee, Royal Society. 5. Ser.
1901 Dieselben, The Relation between enlarged Spleen and Parasite Infection. Ebenda. Oct.
1920 STRAUSS, H., Die Nephritiden. Berlin, Wien. Urban u. Schwarzenberg.
1914 STRINE, H. F., Malarial Infection complicating splenectomie. U. S. Naval M. Bull. V. 8. N. 4.
1920 STYLE, A. H., After-Effects of Malaria. Lancet. S. 736.
1890 SULZER, D. E., Über Sehstörungen infolge von Malariainfektion. ZEHENDER's Kl. Mbl. f. Augenheilk. 28. S. 259.
1909 SWAN, JOHN M., Complications of malarial fever. Quartan malaria complicating chronic parenchym. nephritis, aestivoautumnal malaria complicated by bronchopneumonia. New York med. Journ. 3. Juli.

1919 TAUTE, M., Ärztliches aus dem Kriege in Ostafrika 1914—1918. Arch. f. Sch.- u. Tr.-Hyg. N. 22.
1920 TAYLOR, J. A., The Routine Treatment of Malaria in Uganda. Brit. Med. Jl.
1898 THAYER, W. S., On nephritis of malarial origin. Am. Jo. Med. Soc. Nov., Dec.
1908 TIMPANO, P., Successioni morbose da malaria mite. Due casi di psicopatia e due di emoglobinuria. Policlinico, Sez. prat. Fasc. 20.
1900 TODD, C., Malignant malaria, with urticarial and petechial eruptions. Jl. trop. Med. Sept.
1902 TOUIN, L., Note sur un cas de paludisme chez une hystéro-neurasthénique. Annales d'hygiène et de médicine coloniale. N. 2.
1919 TRÉMOLIÈRES, F. u. LECLERE, G., Réaction péritonéale aigue au cours du paludisme secondaire. Paris. méd. May 17. V. 9. N. 20.
1922 TRÉMOLIÈRES, F. & L. CAUSSADE, Les complications cardiaques et aortiques du paludisme. Rév. de Méd. B. 39. N. 3.
1913 TRIANTAPHILLIDÈS, T., Le paludisme et les cardiopathies. Grèce Medicale. N. 1, 2, 5, 6, 7.
1905 TSUZUKI, J., Über die sekundäre Infektion mit FRÄNKEL'schen Pneumokokken bei Malariakranken (Malariapneumonie). Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. H. 10.
1908 TUCKER, E. F. G., Malarial cirrhosis of the liver. Lancet, 23. Mai. S. 1474.
1916 UMBER, Richtlinien in der Klinik der Nierenkrankheiten. Berl. klin. Wochenschr. N. 47.
1907 VALENTI, F., Sintomi del morbo di Addison nella malaria. Policlinico, Sez. prat. Fasc. 49.
1920 VECCHIA, ENRICO, Un caso de orchite malarica. Policlinico, sez. prat. Jg. 27. N. 1.
1922 VIGNES, H., Paludisme et gestation. Jl. des Practiciens. V. 36. N. 29.
1909 VITELLO, GIUSEPPE, Della sindrome meningitica. Policlinico, Sez. prat. Fasc. 3.
1911 VORWERK, Subkutane Zerreißungen der gesunden und kranken Milz. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. VIII.
1924 WALKER, J., Ein Beitrag zur Kasuistik des Malaria-Exanthems. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. N. 4.
1917 WALTERHÖFER, Über Malaria und deren Komplikationen bei Kriegsteilnehmern. B. kl. W. 17.
1920 WEINBERG, M., Malaria und Grippe. Beih. z. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. B. 23.
1907 WELLMAN, F. C., On the possibility of two African diseases Akatama and Vonulo being malarial paroxysmal neuroses. Practitioner. N. 2.
1911 WERNER, H., Über Nezthautblutungen bei Malaria. Arch. f. Sch.- u. Tropenhyg. S. 431.
1920 WHITVELL, S. R., After-Effects of Malaria. Lancet. S. 886.
1913 WIENS, Über den Einfluß der Malaria auf das sympathische Nervensystem. D. Zeitschr. f. Nervenheilk. 47. u. 48. Bd.
1904 WILSON, J. B., Notes of a case of cerebral embolism due to malaria. J. R. A. Med. C. S. 349.
1922 v. WILUCKI, Über einen fraglichen Zusammenhang von Epilepsie und Malaria. Arch. f. Sch.- u. Tropenhyg. B. 26. N. 11.
1920 WOODCOCK, H. M., Notes and Comments upon my Malaria Experiences while with the Egyptain Expeditionary Force, 1916—1918. Jl. Roy. Army Med. Corps. V. 34. N. 5 u. 6.
1919 WOERNER, Besonderer Verlauf und Komplikationen bei Malaria. B. kl. W. N. 15.
1917 WURTZ, R. u. VAN MALLEGHEM, R., Accès graves chez des paludéens atteints de tierce dite bénigne. C. R. Acad. Sci. bol. 164. N. 20.
1899 YARR, M. T., A further contribution to the study of malarial eye affections. Brit. med. J. S. 658.
1898 Derselbe, Malarial affections of the eye. Journ. of trop. med. Sept. S. 43.
1908 ZIEMANN, H., Intermittierender Spasmus der Kehlkopfmuskulatur bei chronischer perniziöser Malaria. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. S. 502.
1908 Derselbe, Bleibende Wahnvorstellungen nach Malariafieberdelirien. Ebenda. B. 12. S. 501.
1910 Derselbe, Zur Kasuistik der Geschwulstbildungen bei den Negern in Kamerun. Ebenda. S. 687.
1913 Derselbe, Zur Pathogenese, Diagnose und Prophylaxe der Tuberkulose in den Tropen. Zentralblatt f. Bakt. Gustav Fischer, Jena.
1916 ZWEIG, W. & J. MATKO, Die Diagnose und Therapie der Malaria. Wien. klin. Wochenschr. N. 48.

XVII. Mischinfektionen und Komplikationen bei Malaria.

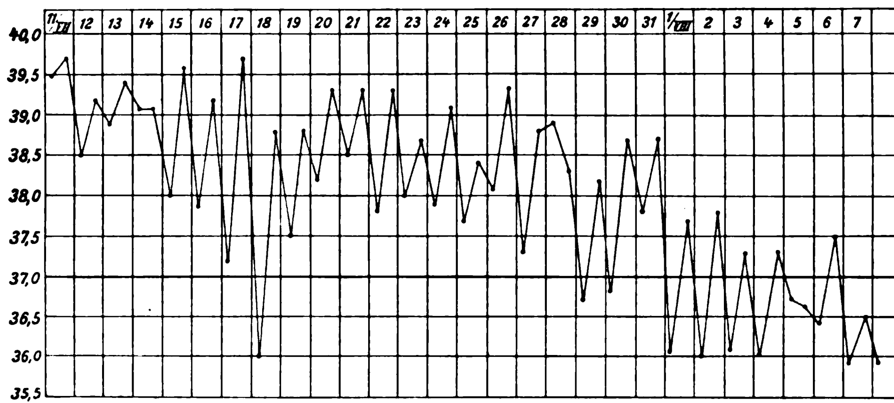
A. Durch andere Infektionskrankheiten.

Dieselben sind durchaus nicht selten. FAIRLEY und DEW (1920) (vgl. Kap. XIV), die bei 80 Autopsien 73mal Perniziosa, 6mal T., 1mal Q. fanden, stellten in 47,6% von 67 tödlichen M.-Fällen als Todesursache sekundäre Infektionen fest. Vgl. auch PH. RHO (1901).

1) Typhus abdominalis.

KIEWIET DE JONGE fand 11% seiner Typhusfälle mit M. kompliziert, ohne daß aber die Fieberkurve einen intermittierenden Charakter angenommen hätte. — Ich selbst beobachtete 2 Fälle von derartiger Mischinfektion, wo doch leichte tertiane Zacken aufgesetzt waren.

Fig. 82.



Fieberverlauf der Typhomalaria (Mischinfektion auf Formosa, nach MINE).

Je nach der größeren oder geringeren Disposition des Patienten für eine der beiden Krankheiten, je nach der Art der M.-Parasiten und je nach der Neigung zur Spontanheilung der M. kann der Befund ein recht verschiedener sein. Entweder kann eine der beiden Krankheiten in den Vordergrund treten, oder beide summieren sich in ihren Wirkungen, vgl. Fig. 82. Daher auch die vielen Widersprüche in der Literatur.

Die sofortige Diagnose einer Mischinfektion von M. und Typhus wird nur mikroskopisch bzw. bakteriologisch und serologisch gestellt werden können.

Unter dem Begriff Malaria-Typhoid versteckten sich vielfach Typhus, Kolibazillosen, Maltafieber, Autointoxikationen und andere Krankheiten. Die genaue Diagnose ist um so notwendiger, als in manchen ausgesprochen malarischen Gegenden wie Italien, Indien, der Typhus sehr verbreitet ist, und die Perniziosa in manchen ihrer Symptome an Typhus erinnern kann (Malaria typhosa).

2) Dysenterie kann in M.-Ländern häufig in Verbindung mit M. auftreten (vgl. Differentialdiagnose). Andererseits wird sie häufig mit der dysenterischen Form der M. zusammengeworfen. Wenn trotz energischer Ch.-Therapie und Verschwinden der M.-Parasiten die dysenterischen Erscheinungen nicht schwinden, wird sich die Dysenterienatur der Krankheit feststellen lassen.

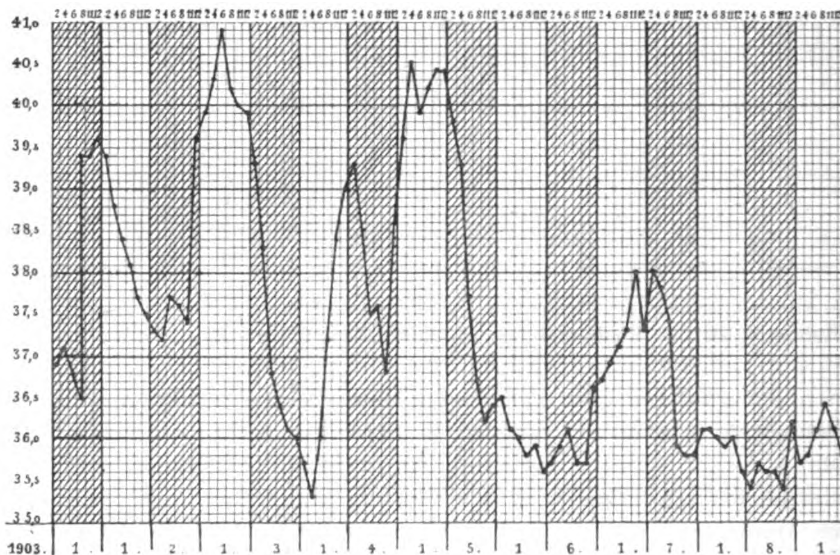
3) Pneumonie. Wir sahen schon, daß eine echte, einzig durch Malaria-Pa. bedingte M.-Pneumonie nicht anzuerkennen ist.

Ich selbst beobachtete einen Fall von Perniziosa in Grosseto mit remittierendem Fieber und pneumonischen Erscheinungen des rechten Unterlappens. Es bestand stark blutiger, dünnflüssiger Auswurf. Die r. Bl. im Auswurf enthielten reiche Mengen von Pa. Während der Sporu-

lation der Pa. kam es bei dem sehr entkräfteten Patienten zu keinen deutlichen Fiebersteigerungen. Auch war ein deutlicher Nachlaß der Erscheinungen nach der Sporulation der Pa. nicht zu bemerken. Im Ausstrichpräparat waren FRAENKEL'sche Diplokokken in Menge vorhanden. Es handelte sich also, wie wohl meist in den Fällen von fälschlich so genannter M.-Pneumonie, um zweifellose Mischinfektion von M. und Pneumonie.

Bekanntlich kann auch eine Pneumonie allein intermittierenden Fiebertypus zeigen, also auch die Mischinfektion derselben mit M. In manchen Fällen von Mischinfektion von Pneumonie und M. beobachtet man eine gleichmäßig erhöhte Temp., entsprechend der Kurve der Pneumonia fibrinosa, auf welche indes intermittierende Zacken aufgesetzt sein können. Außerdem kann es zu ganz unregelmäßigen Fiebern kommen. Die Beschwerden des Pneumonikers sind während der M.-Anfälle meistens stärkere als gewöhnlich, ohne daß eine erhebliche Änderung der physikalischen Symptome der Pneumonie zu bemerken wäre. Tritt die Pneumonie ein, nachdem schon

Fig. 83.



Mischinfektion von Malaria und Pneumonie. Typus (+ Malaria — Pneumonie.) Nach TSUZUKI.

einige M.-Anfälle vorüber, kann dieselbe ohne genaue Untersuchung der Beobachtung entgehen. Bei geschwächten älteren Personen kann M. perniziosa die Prognose der Pneumonie ungünstig beeinflussen. Am leichtesten sollen „sogenannte Kachektiker" in kühlerer Jahreszeit zu komplizierenden Pneumonien disponiert sein. Die äußeren Erscheinungen, wie Schüttelfrost, Schmerzen in der Lunge, ferner rostfarbenes Sputum können dann fehlen.

Auch ist der Fiebertypus in solchen Fällen ein unregelmäßig remittierender, der Verlauf ein längerer wie gewöhnlich. Gerade bei den Kachektikerpneumonien soll es nach MANNABERG zu Gangrän und Abszeß kommen können, auch zu anderen Komplikationen, wie Pleuritis, Perikarditis und Meningitis, ferner zu Lungenschrumpfung.

TSUZUKI beobachtete in 47 klinisch und bakteriologisch ganz genau beobachteten Fällen eine Mischinfektion von M. mit Pneumonie. Darunter waren betroffen: Perniziosa in 89,36 %, T. in 8,51 %, Perniziosa + T. in 2,13 %. Perniziosa führte also am häufigsten zu sekundärer Pneumonie.

TSUZUKI unterscheidet, je nach dem Grade der Beteiligung der beiden Krankheiten an dem Zustandekommen des Gesamtbildes, 3 Formen.

1. + Malaria, — Pneumonie, wo die M. gegenüber der Pneumonie in den Vordergrund tritt,

indem die letztere wegen des schleichenden Verlaufes erst durch physikalische Untersuchungen nachgewiesen wird.

2. — Malaria, — Pneumonie, wo beide wegen des schleichenden Verlaufes erst durch mikroskopische und physikalische Untersuchungen festgestellt werden.

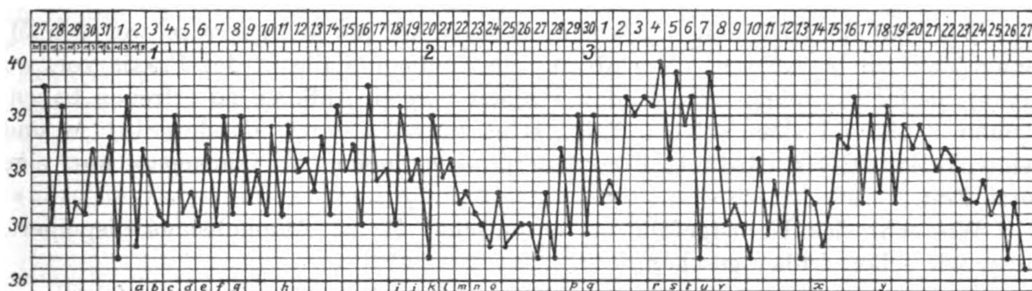
3. — Malaria, + Pneumonie, wo die M. wegen des schleichenden Verlaufes erst durch die mikroskopische Untersuchung festgestellt wird und die Pneumonie physikalisch in den Vordergrund tritt.

Ein Beispiel für Typus 1 gibt Fig. 83.

4) **Tuberkulose.** In Ländern mit häufiger Tuberkulose, wie in Indien und im Süden der Vereinigten Staaten, ist Mischinfektion von M. und Tuberkulose bei Eingeborenen häufig. Der Verlauf beider Krankheiten und ihre gegenseitige Beeinflussung wird ganz von dem Grade relativer Immunität der betreffenden Individuen bzw. Rassen gegen die beiden Krankheitserreger und dem Grade einer spezifischen frühzeitigen Beeinflussung abhängen.

Nach Bignami disponiert die M.-Kachexie nicht in demselben Maße zu der Tuberkulose wie die anderen Kachexien, z. B. bei Diabetes. Bignami beobachtete die Lungentuberkulose bei M.-Kachektikern immer nur in der fieberlos verlaufenden, sklerotischen Form.

Fig. 84.



Mischinfektion von Malaria und Maltafieber (nach Niclot).

Es ist gar keine Frage, daß ein durch chronische M. geschwächtes Individuum eben durch diese allgemeine Schwächung Disposition zu Tuberkulose gewinnen kann.

5) **Maltafieber** kann, da es vielfach in M.-Gegenden vorkommt, zu Mischinfektionen Anlaß geben, die nur durch genaue Untersuchungen erkannt werden können (Fig. 84).

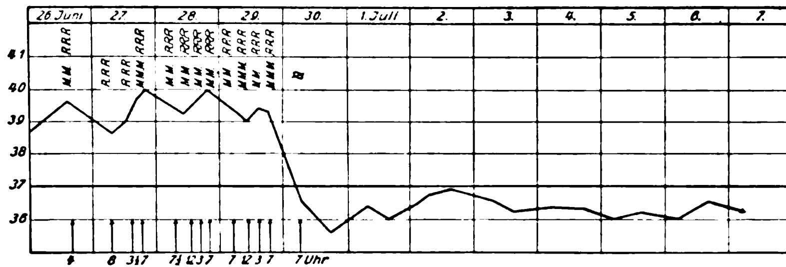
6) **Rekurrens.** Schneider beobachtete in Nordsyrien Mischinfektionen von M. und Rekurrens, bei denen letzteres das Krankheitsbild zu beherrschen schien. Ziemann sah ähnliches. Hierbei wird natürlich auch Art und Virulenz der M.-Parasiten von Bedeutung sein. Im Hochsommer waren dort 60% der Fälle von Rekurrens mit M. kompliziert, in der kälteren Jahreszeit nur 15—20% (Fig. 85).

Duchamp (1917) unterschied auf dem Balkan 2 Formen, eine, wo die Rekurrens sich klinisch neben der M. bemerkbar machte, eine andere, wo die M. das klinische Bild beherrschte.

Wir erwähnten hier nur einige der wichtigsten Mischinfektionen in M.-Ländern. In Wirklichkeit gibt es, wie sich auch im Weltkriege wieder zeigte, keine Infektionskrankheit, die nicht durch M. kompliziert werden könnte. (Vgl. Matko (1918), der bei 38 Fällen von M. + Grippe 78% Mortalität sah, meist infolge von Herzschwäche, während nach M. Weinberg (1920) in der Türkei die manifeste oder latente M. nur zuweilen für den Grippeverlauf ausschlaggebend war.

Syphilis soll nach PAISSEAU und LOUBRIEU (l. c) einen besonders schweren M.-Verlauf bedingen können, was, als Regel gesagt, zweifellos nicht zutrifft.

Fig. 85.



Kombination von Rekurrens und Malaria. Nach SCHNEIDER.

Dengue soll nach INGRAM JOHNSON (1922) vor M.-Rückfällen und auch vor Neuerkrankungen schützen, was nach meinen Erfahrungen in der Türkei auch nicht der Fall ist.

Ankylostomiasis läßt M. oft erst zur Heilung kommen, wenn sie selber beseitigt ist.

B. Alkoholismus und Malaria.

Wir sind im allgemeinen gewohnt, Alkoholiker als besonders schwer von M. heimgesucht zu betrachten. Nur ab und zu kommen Fälle in der Praxis vor, wo direkte Säufer sich einer auffallenden Freiheit von M.-Anfällen zu erfreuen haben. BROHIER beschreibt einen solchen Fall. Dies zuweilen sich findende relative und ganz individuelle Befreitsein dauert nach meinen Erfahrungen nur eine kurze Zeit.

Wie sehr das Unlustgefühl bei chronischer M. zu Alkoholismus disponiert, haben wir schon früher gesehen.

C. Beziehungen von Karzinom und anderen Krankheiten zur Malaria.

Nach LÖFFLER sollten Karzinom und M. sich gegenseitig ausschließen, da in den tropischen M.-Gegenden kein Krebs, überhaupt keine malignen Tumoren, vorkämen.

Die sofort von ASCHOFF und anderen angestellten Erhebungen ergaben das Unhaltbare von LÖFFLER's Ansicht. Vgl. SODRÉ (1904) und CLARK (1916) usw.

Verf. sah selber mehrere Fälle von Scirrhus mammae bei eingeborenen Negerinnen und einen Fall von Carc. laryngis in Kamerun. (In manchen Tropenländern, wie Westafrika, scheint Karzinom allerdings bis jetzt relativ selten zu sein.)

Auch im Orient (asiat. Türkei) fand ich Karzinom des Gesichts durchaus nicht selten.

Malaria und Trachom. Nach KANSTOROOM (Ref. Malaria e Malattie Dei Paesi Caldi, 1911, N. 4, S. 117) sollte sich auch Trachom und M. ausschließen. Als Beweis führt er an, daß Trachom bei den angeblich immunen Negern nicht vorkäme. Es ist dies ein neuer Beweis dafür, wie leichtfertig manche Behauptungen ausgestoßen werden, da Trachom auch in M.-Gegenden sehr häufig ist.

APPEL will während des Weltkrieges in 4 Fällen von T. auch eine ausgesprochen günstige Beeinflussung des serpiginösen Schankers, der sich bisher sehr widerstandsfähig gegen spezifische Behandlung verhalten hatte, beobachtet haben. (Weitere Bestätigung fehlt.)

In einem Falle von myelogener Leukämie will MACFIE (1920) bei hinzutretender M. bedeutende Abnahme der Leukozyten beobachtet haben, nach Heilung durch Chinin wieder schnelle Zunahme. Vgl. dazu Kap. XI B, Schluß.

D. Komplikationen durch Geisteskrankheit.

Bei verblödeten Kranken ist in M.-Gegenden natürlich die Infektionsgefahr größer, da die Betreffenden nicht an Abwehr der Stechmücken denken. Andererseits kann sich naturgemäß unter Umständen gerade bei Geisteskranken die M. der klinischen Beobachtung entziehen und längere Zeit unbehandelt verlaufen.

Beziehungen der Paralyse zur Malaria.

Nachdem Oks (Arch. f. Psych. 1880, B. 10, S. 249) festgestellt, daß Paralyse durch Rekurrens günstig beeinflußt wurde, infizierte zuerst Wagner von Jauregg (1921 u. 1922), dann Mühlens, Weygandt & Kirschbaum (1920) und manche andere Paralytiker mit T., Perniziosa und Rekurrens.

Die besten Erfolge bezüglich langer Remissionen hatte man bei T.-Impfungen und bei frischen Paralyse-Fällen, während die Perniziosa- und besonders die Rekurrensimpfungen sich nicht so gut bewährten. Vgl. auch Mühlens und Kirschbaum (1921), Doerr und Kirschner (1921), Gerstmann (1922), Mühlens und Kirschbaum (1923), Kirschbaum (1923), Heinemann (1923), A. Plehn (1924), Herrmann (1924), Reese und Peter (1924) und vor allem die wichtige Arbeit von Mühlens und Kirschbaum (1924) mit einer Fülle klinischer Angaben über Impfmalaria bei Paralytikern. (Herrmann (1924) berichtete sogar von günstiger Einwirkung von T.-Impfungen auf die juvenile Form der progressiven Paralyse, die bisher als gänzlich unbeeinflußbar galt.)

Bei Versand des Malariavirus hielt sich dasselbe (ohne Dextrosezusatz) bei 5—20° bis 24 h virulent. Man hat nach solchen Impfungen sogar bis 2 Jahre und länger wieder Eintritt der Arbeitsfähigkeit beobachtet. Die M. scheint in diesen Fällen die Immunkräfte der Paralytiker zu aktivieren. Im übrigen hat man auch in tropischen M.-Ländern Paralyse und Tabes (wenn auch bisher relativ selten) beobachtet. Auch ist zu beachten, daß in jenen Gegenden der Kampf ums Dasein und damit die Abnutzung des Nervensystems geringer ist.

Nach Krasznig (1924) kann in einem gewissen Prozentsatz auch der metaluetisch erkrankte Nervus acusticus durch die M.-Therapie günstig beeinflußt werden.

Insolation und Trauma.

Es ist eine uralte Erfahrung, daß im Anschluß an äußere Einwirkungen, wie Verwundungen, starke Sonnenstrahlung usw. eine bis dahin latent verlaufende M. wieder auflodern kann. In M.-Ländern ist daher, auch wo sonst Ch. nicht prophylaktisch gegeben wird, Regel, Verwundeten, überhaupt Hospitalkranken, Ch. zu verabfolgen.

Verf. sah bei einem kräftigen, erwachsenen Neger in Duala, der als Sohn des Häuptlings längere Zeit in Deutschland gewesen war, im Anschluß an die Eröffnung des rechten Femur nach 20 h Malaria-Pa. im Blut, die vorher während mehrtägiger Beobachtung gefehlt hatten (vgl. Fig. 93). Ähnliche Erfahrungen machte man im Weltkriege zu Tausenden.

Auch sollen Wunden bei Malarikern schlecht heilen und bei heruntergekommenen Malarikern Gangrän und Blutungen eintreten. Ebenso ist verzögerte Kallusbildung bei Knochenfrakturen von Malarikern beschrieben worden. Ich habe alle diese Erscheinungen bei solchen, die von vornherein energisch mit Ch. behandelt wurden, bei denen es also gar nicht zur chronischen M. kam, nie beobachtet. Nach Moreau (1917) sollte M. auch die toxische Wirkung des Chloroforms verstärken!

Literatur betr. Mischinfektionen und Komplikationen bei Malaria.

(Vgl. auch Literatur über Folgeerscheinungen. Betr. Kiewiet de Jonge, Niclot, Külz und Maxwell vgl. Literatur-Verzeichnis in den anderen Abschnitten).

1917 Appel, L., Über den Einfluß der Malaria tertiana auf den Heilungsverlauf des Ulcus serpiginosum. — Feldärztl. Beil. z. Münch. med. Wochenschr. N. 12. S. 396 (180).

1902 Aschoff, L., Krebs und Malaria. D. m. W. N. 24.

1916 BROHIER, SAM. L., A Case of Masked Malaria (Correspondence). Lancet. S. 211—212.
1914 CARTER, H. R., Report of a case of cerebral Malaria complicated by Ileus. Proc. of the Med. Assoc. of the Isthmian Canal Zone. V. V. Teil 2. S. 93.
1916 CLARK, H. C., Preliminary Notes on Neoplasms found in the Inhabitants of Panama Canal Zone, with Special Reference to their Occurrence in the Negro and Mestizo. Proc. Med. Assoc. Isthmian Can. Zone. Half Jear Oct. 1914 to March 1915. V. 7. Pt. 2. S. 65—84.
1902 DANIELS, C. W., Notes on Malaria and other tropical diseases. Brit. Guinea Med. Ann. S. 40.
1902 DAVIDSON, J. S., Carcinoma and Malaria. Brit. med. Journ. V. 1. S. 77.
1908 DEADERICK, W. H., Malaria as a cause of purpura hemorrhagica. Bull. Soc. Path. I. N. 8.
1921 DOERR, R. & KIRSCHNER, L., Zur Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskr. B. 92. N. 2.
1917 DUCHAMP, J. C., Contribution à la Pathologie de Balkana. La Fièvre spirochétoplasmodique des Serbes. Bull. Soc. Path. Exot. 9.
1910 FLU, P. C., Einige interessante Fälle aus der Tropenpraxis. Arch. f. Sch.- u. Tropenhyg. H. 7.
1922 GERSTMANN, J., Über die Einwirkung der Malaria tertiana auf die progressive Paralyse. II. Mitteilung. Ztschr. f. d. ges. Neurologie u. Psychiatrie. B. 74. N. 1—3.
1923 HEINEMANN, H., Untersuchungen über den Liq. cerebro-spinalis. Arch. f. Sch.- u. Tr.-Hyg. B. 28. N. 5.
1924 HERMANN, G., Jahresbericht über die M.-Behandlung der progressiven Paralyse an der Deutschen Psychiatrischen Klinik in Prag 1923. Med. Klin. N. 14.
1922 INGRAM JOHNSON, R. E., Dengue u. Malaria. Jl. Trop. Med. a. Hyg. N. 9.
1922 KIRSCHBAUM, W., Über Malaria- und Rekurrensbehandlung bei progressiver Paralyse. Ztschr. f. d. ges. Neurologie u. Psychiatrie. B. 75. H. 3/5.
1923 Derselbe, Methoden und Kautelen einer Malariablut-Konservierung und -versendung zur Behandlung der progressiven Paralyse. Klin. Woch. N. 30.
1924 KRASZNIG, M., Der Einfluß der Malariatherapie auf die metaluetischen Störungen des Akustikus. Med. Klin. N. 1.
1901 LÖFFLER, J., Eine neue Behandlungsmethode des Karzinoms. D. m. W. N. 42.
1906 LOUROS, C., Über den Einfluß des Malariafiebers auf die Schwangerschaft, die Geburt und das Wochenbett. D. m. Woch. N. 2.
1899 LYON, IRVING, PHILLIPS, Combined typhoid and malaria infection. Amer. Jo. of med. Sc. N. 1.
1920 MACFIE, J. W. S., An observation on the effect of Malaria in Leukaemia. Ann. of Trop. Med. a. Paras. B. 13. N. 4.
1918 MATKO, Der Verlauf der Grippe bei Malaria. W. kl. W. N. 50.
1920 MÜHLENS, WEYGANDT & KIRSCHBAUM, Die Behandlung der Paralyse mit Malaria- und Rekurrensfieber. M. m. W. N. 29.
1921 MÜHLENS, P. & KIRSCHBAUM, W., Parasitologische und klinische Beobachtungen bei künstlichen Malaria-Rekurrensinfektionen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf.-Krankh. B. 94. H. 1.
1923 MÜHLENS, P., Über Gefahren bei der Fieberbehandlung der Paralyse. Klin. Woch. N. 52.
1924 MÜHLENS, P. und KIRSCHBAUM, W., Weitere parasitologische Beobachtungen bei künstl. Malariainfektionen von Paralytikern. Arch. f. Sch. u. Trop.-Hyg. N. 4.
1902 NEUMANN, A. E., Zur Frage der Malariabehandlung des Krebses. Therap. Monatsh. N. 9.
1913 NICHOLLS, L., Cirrhosis of the Liver of Malarial Origin. Jl. Trop. Med. a. Hyg. V. 16. N. 11.
1913 PATTERSON, J. F., The cerebral form of pernicious malaria. Jl. Americ. med. assoc. N. 20.
1924 PLEHN, A., Die Malariabehandlung der progressiven Paralyse. D. m. Woch. N. 5.
1924 REESE, H. u. PETER, K., D. Einwirkung d. M. tertiana a. d. progressive Paralyse. M. klin. N. 13.
1901 RHO, F., L'infezione mista tifica e malarica. Ann. di med. nav. V. 2. Fasc. 6.
1912 SCHNEIDER, O., Febris recurrens und sein Zusammentreffen mit Malaria in Nordsyrien. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. N. 5.
1904 SODRÉ, AZEVEDO, Frequencia de cancer no Brazil. Brazil Medico. N. 23. Zitat.
1905 TSUZUKI, J., Über die sekundäre Infektion mit FRÄNKEL'schen Pneumokokken bei Malariakranken (Malariapneumonie). Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. B. 9. S. 442.
1921 WAGNER V. JAUREGG, Die Behandlung der progressiven Paralyse u. Tabes. W. kl. m. W. N. 25.
1922 Derselbe, The Treatment of General Paresis by Inoculation of Malaria. Jl. Nervous u. Mental Dis. V. 55. N. 5.

XVIII. Larvierte Malaria.

Wegen der Eigenart ihrer Erscheinungen werden wir hier angeblich malarische Erkrankungen besprechen, die eigentlich bei der chronischen M. zu behandeln gewesen wären, da sie nur in deren Verlauf aufzutreten scheinen. Ich meine die sog. larvierten Fieber. Wenigstens ist mir kein sicherer Fall bekannt geworden, wo bei Nichtprophylaktikern larvierte M. aufgetreten wäre ohne vorhergegangene aktive M. Also alle Fälle von Larvata, die als Neuerkrankungen in einer Fiebergegend auftreten sollen, scheide ich von der Betrachtung, als zu unsicher begründet, aus. Man versteht unter larvierter M. Zustände, bei denen statt des gewöhnlichen Fieberanfalles, bestehend aus Frost, Hitze, Schweiß bzw. Hitze und Schweiß andere Symptome auftreten, die sich durch regelmäßiges und intermittierendes Auftreten sowie ihre Beeinflußbarkeit durch Ch. auszeichnen. Es sei aber gleich bemerkt, daß, wenn ein Pa.-Befund fehlt, für die Wahrscheinlichkeits-Diagnose mindestens ein für M. sprechendes Blutbild gefordert werden muß. (Vgl. unt. Diagnose.)

Die Erscheinungen bestehen hauptsächlich in dem Auftreten intermittierender Neuralgien. Es können aber auch alle anderen Organsysteme betroffen sein. Z. B. kann es auch zu anfallsweisen Reizungs- und Lähmungserscheinungen der Atmungsorgane, der Haut, der Augen und Ohren, zu Schwindel, Blutungen usw. kommen. Ich verweise in der Beziehung auf Kap. XI und XVI.

Hovorka sah unter den larvierten Formen meist Neuralgien des Nervus trigeminus und zwar im besonderen des Nervus supraorbitalis, die fast ausnahmslos einseitig verliefen. Seltenere Formen waren Neuralgien des Nervus tibialis. Auch eine tägliche, 3 p. m. einsetzende Koryza einer Nasenhälfte mit nachfolgender gesteigerter Tränensekretion wurde beobachtet, ferner Schmerzanfälle im Unterleibe in der Gegend der Gallenblase, die jeden 3. Tag in derselben Weise sich einstellten und dieselbe Anzahl h. anhielten. Nach energischer Ch.-Behandlung Heilung.

Man hat den Malarialarven eine große Skepsis entgegengebracht, da es nur selten gelang, während der Anfälle Pa. mikroskopisch nachzuweisen. Nur Zakhariane (nach Mannaberg) hatte unter seinen 148 Fällen 27, also 18% +-Befunde, andere bedeutend weniger.

Dabei sei aber berücksichtigt, daß früher die Untersuchung des Blutes im „dicken Tropfen" nicht geübt wurde, viele Pa. daher übersehen wurden.

Auch der Umstand, daß die Larven vielfach intermittierend aufgetreten und durch Ch. günstig beeinflußt wurden, wurde vielfach als nicht beweisend für die M.-Natur angesehen. In der Tat zeigen ja besonders manche Neuralgien zuweilen ein deutlich intermittierendes und durch Ch. beeinflußbares Verhalten, die doch nicht malarisch sind.

In einem Falle von linksseitiger Supraorbitalneuralgie, der bereits mehrfach T. überstanden, sah ich indes im Blute die Gameten der T. Die Anfälle traten etwa alle 8—14 Tage an 1 bzw. 2 aufeinanderfolgenden Tagen auf, und Ch. hatte jedesmal Wirkung. Ja, wenn an den betreffenden Tagen, an welchen die Anfälle erwartet wurden, Ch. prophylaktisch gegeben wurde, unterblieben dieselben. Die Neuralgie war erst einige Monate nach erfolgter M.-Infektion aufgetreten. Der Betreffende hatte vor seiner M. nie an Neuralgien gelitten. Während der larvierten Anfälle betrug die Temp.-Steigerung immer nur wenige Zehntel-Grade.

Bemerkenswerterweise scheint in Gegenden mit schwerer M. die Larvata seltener zu sein als in solchen mit leichter.

Ferner wird übereinstimmend in allen M.-Gegenden, in denen die Heftigkeit der Infektion nachzulassen beginnt oder schon nachgelassen hat, das vermehrte Auftreten der „Larvata" gemeldet. Die

mir bekannten Ärzte in den Marschen Deutschlands bestätigten das. Auch erwähnte GROBER dasselbe in bezug auf die M.-Gegenden Thüringens. Es hielt daher für die Praktiker schwer, nicht an irgendeinen ätiologischen Zusammenhang mit der M. zu glauben.

Gewiß ist mit dem Begriff „Malarialarve" ein großer Unfug getrieben worden. Indes, wir wollen uns doch auch vor Überkritik bewahren und stets folgendes berücksichtigen:

1. die sog. Larven entsprechen oft denselben oder ähnlichen Krankheitsbildern, die wir im Kap. XVI als zweifellos durch M. bedingt kennen lernten.

Niemand wird leugnen, daß die meisten dort mitgeteilten Fälle von intermittierenden Erkrankungen der Haut, Nerven, Augen usw., bei Fällen von mikroskopisch festgestellter M. voraussichtlich auch malarischer Natur waren.

2. Die schnelle Wirksamkeit des Ch. ist bei den Larven zu oft und von guten Beobachtern gesehen, um nicht zu denken zu geben.

3. Die Larven sind durchaus nicht selten von leichten Temperatursteigerungen begleitet, die aber gegenüber den eigentlichen Symptomen ganz in den Hintergrund treten. Bekanntlich kann auch bei mikroskopisch festgestellter, chronischer M. das Fieber so gering sein, bzw. so wenig äußere Erscheinungen machen, daß es unter Umständen unbemerkt verläuft.

4. Gewiß ist der Pa.-Befund bei Larvata in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, vor Einführung der modernen Technik, scheinbar ein negativer gewesen. Indes auch bei chronischer M. ist der Pa.-Befund oft äußerst spärlich.

Vielleicht kommen wir bei der oben erwähnten, von mir vorgenommenen Beschränkung des Begriffs „Larvata" der Wahrheit am nächsten mit der Annahme, daß zum Zustandekommen derselben gehört

a) eine gewisse Disposition des von der Larvata betroffenen Organsystems zu bestimmten Erkrankungen. Diese Disposition kann infolge äußerer Schädlichkeiten, Trauma, Erkältung usw. oder idiopathisch entstehen;

b) eine mehr oder weniger periodisch wiederkehrende, aber spärliche Sporulation von relativ wenig virulenten Pa., deren Toxine eine relative Affinität zu gewissen Organsystemen zeigen.

Als Larvata möchte ich auch die eigenartigen, schwer zu beschreibenden Störungen des Allgemeingefühls auffassen, die in typischen M.-Gegenden zuweilen mehr oder weniger periodisch auftreten, besonders bei Leuten mit ungenügender Ch.-Prophylaxe, und die von den Betreffenden als kommendes Fieber bezeichnet werden. Es besteht dabei oft große Schlafsucht, Kreuz- und Gliederschmerz. Ich habe mehrfach in solchen Fällen Temperaturerhöhungen um 0,2—0,3 Grade bemerkt.

Ganz Ähnliches konnte ich im Weltkriege bei Soldaten und Offizieren feststellen, die sich im Osten eine scheinbar latente M. mit deutlicher Mononukleose geholt hatten und nun erheblich unter diesen Allgemeinerscheinungen litten. Ch. schaffte schnell Heilung.

Diese Störungen des Allgemeinbefindens können vorübergehen, um nach einigen Tagen oder Wochen in Form eines richtigen Fieberanfalles wieder zum Vorschein zu kommen. Bei großer Sorgfalt kann man zuweilen schon in diesen Latenzstadien M.-Pa. nachweisen.

Wegen der meist negativen Blutbefunde erkennt der Theoretiker diese Zustände nicht als malarisch, wohl aber der Praktiker. Dieser gibt Ch. und erwirbt sich dadurch den Dank des Patienten. Wir hätten somit eine Art abgeschwächter, chronischer M. vor uns.

Häufig hört man die Meinung von erfahrenen Tropenleuten, daß sie lieber ein ordentliches, kräftiges Fieber hätten, als jene mehr oder weniger regelmäßig wiederkehrenden nervösen Zustände. Vgl. unter Therapie der chronischen Malaria.

Literatur über larvierte Malaria.

1911 AUDAIN, L. et MATHON, CH., Paludisme larvé. Bull. de la Soc. de Path. exot. N. 10. S. 688.
1902 CRAIG, CH. F., Latent and masked malarial fevers. Medical Rec. 15. Febr.
1903 CRONQUIST, J., Beitrag zur Kenntnis vom Wechselfieber und besonders dessen larvierten Formen bei Kindern. Nord. med. ark. Afd. 2. 3. F. 3. N. 9. Zitat.
1914 GRUMANN u. BONTEMPS, Larvierte Form einer Malaria in malariafreier Gegend. D. m. W. N. 22.
1901 VON HOVORKA, Aphorismen eines alten Malariapraktikers. Ärztl. Zentralanzeiger N. 32.
1910 MOUSSÉOS, B., Les Formes Larvées du Paludisme. Diagnose et Traitement. Paris.
1898 ZAKHARIANE, A., Contribution à l'étiologie des accès de fièvre paludéenne. Jo. de méd. mil. russ. Avril. Ref. de méd. 1899. B. 19. N. 19.

XIX. Angeborene Malaria.

Von mehreren Seiten, auch von MONCORVO, ist die Möglichkeit einer Übertragung der M. von der Mutter auf den Fötus betont worden.

Z. B. beschreibt DUCHEK die starke Ansammlung dunklen Pigments in der geschwollenen Milz eines Fötus, dessen Mutter während der Gravidität stark an Intermittens gelitten habe. Ohne Blutuntersuchung hat der Fall keine beweisende Kraft.

Auch WINSLOW beobachtete angeblich Pa. im Blute eines Kindes, dessen Mutter an M. litt und zwar gleich am Tage nach der Geburt. Ähnliches berichtet BEIN.

Die Möglichkeit einer Infektion post partum war aber in letzterem Falle durchaus nicht ausgeschlossen.

Auch ECONOMOS, DUMOLARD und VIALLET sowie LAFFONT wollen wirkliche kongenitale M. beobachtet haben. Nach LAFFONT sollten besonders die Tertian- und Quartan-Pa. leichter auf den Fötus übergehen können, besonders in den drei letzten Monaten, wofür jede Spur eines Beweises fehlt. Die Fälle MOFFAT's, TISSIER's, sowie von MANCA und M. H. BASS sind nicht beweisend, da die Infektion des Kindes stets erst einige Tage bzw. Wochen post partum bemerkt wurde.

WESELKO (1922) l. c., der in der Gegend des Skutari-Sees in Albanien von 200 Neugeborenen perniziosakranker Mütter 144 in der 1. Woche, 28 in der 2. u. 3. Woche sterben sah, nimmt auch kongenitale M. an.

PENNATO (1921) sah zwar in einer 5 Monate alten Frucht, trotz schwerer M. der Mutter, keine Pa., will aber in einem anderen Falle „melanotisches" Pigment in der Milz gesehen haben. Bemerkenswert ist dagegen ein Fall M. LEGER's (1918), der bei einer 7 Monate alten Frucht, die von einer t.-kranken Mutter geboren wurde, im Nabel- und im peripheren Blut ebenfalls Tertiana-Pa. fand. FORBES (1923) beobachtete ferner eine Griechin, die vor 7 Jahren schwere Quartana hatte, 2 Jahre später nach den U. S. ging und die letzten $4^3/_4$ Jahre scheinbar ganz gesund war. Bei dem Kinde zeigten sich nach 7 Wochen Q.-Pa. und ebenso bei der Mutter. Da in Colorado keine An. sein sollen, wird auch dieser Fall als intrauteriner aufgefaßt.

Die weit überwiegende Zahl der Autoren erklärte sich gegen das Vorhandensein kongenitaler M., z. B. auch CARDAMATIS.

BIGNAMI und SABELLA bemerkten im Blute und in den inneren Organen von Föten schwer m.-kranker Mütter nicht die geringste Spur einer M.-Infektion.

Auch SERENI läßt ihr Bestehen sehr zweifelhaft, indem er nie Malaria-Pa. bei den Neugeborenen m.-kranker Mütter sah, wenn sich auch in der Plazenta eine enorme Anhäufung von Pa. finden konnte.

PEZOPOULOS, CARDAMATIS und CONCETTI prüften mit negativem Erfolge besonders auch die Placenta foetalis auf Pa., ebenso ZIEMANN in Kamerun in 4 Fällen.

Eine kongenitale M. der Frucht könnte meines Erachtens nur dann eintreten, wenn vor Geburt des Kindes auf irgendeine Weise Gelegenheit gegeben war, daß das Blut der Mutter mit dem des Kindes sich auf direkte Weise mischte.

CONCETTI hält solche Möglichkeit für gegeben, wenn ein Plazenta-Infarkt vorläge, entweder während der Schwangerschaft oder während der Geburt.

Im letzteren Falle könnte die M. des Säuglings erst einige Tage nach der Geburt auftreten.

CONCETTI beschreibt auch einen Fall, wo der betreffende Vater, ein Arzt, selber Plazentarinfarkte gesehen hätte. Da aber positiver Blutbefund nicht vorliegt, ist der Fall durchaus nicht beweisend.

CLARK prüfte die Frage erneut an Hand eines Materials von 400 Fällen. Er fand mehrfach Infektion des Plazentablutes, wo im peripheren Blute keine Infektion zu bemerken war. Meist handelte es sich in der Plazenta um Formen vor oder während der Sporulation. (Vgl. dazu auch PENNATO [1921].) Nur einmal beobachtete er schwache Infektion des kindlichen Blutes bei gleichzeitiger schwerer Infektion der Mutter im Augenblick der Geburt. Auch er betont, daß wenn mütterliches und vitales Blut sich nicht mischen, keine Infektion des Neugeborenen zu erwarten ist.

Eine andere Möglichkeit wäre meines Erachtens theoretisch gegeben, wenn die M.-Sporozoiten die Plazenta durchwandern könnten. Es ist das schwer anzunehmen, da auch die Trypanosomen die Plazenta nicht passieren. Vgl. ZIEMANN, Zentralbl. f. Bakt. 1905, Bd. 38, Beitrag zur Trypanosomen-Frage.

Es ist das seitdem oft von anderer Seite bestätigt worden. Ob die M.-Toxine der kranken Mutter auf den Fötus übergehen und dort pathologische Veränderungen hervorrufen können, erscheint sehr zweifelhaft, da die hypothetischen Toxine voraussichtlich schon in der Mutter gleich verankert würden. Vgl. auch nächsten Abschnitt.

Kurz: **Unter normalen Verhältnissen bildet die Plazenta für die Schizonten anscheinend eine undurchlässige Schranke.**

Literatur über angeborene Malaria.

(Vgl. auch Literatur bei CONCETTI u. Kap. XX.)

1894 BASTIANELLI, G., Sulla transmissione dei parasiti della malaria della madre al feto. Boll. della Soc. Lancisiana degli osped. di Roma. 12.
1914 BASS, M. H., Congenital Malaria. Archiv. of Pediatrics. N. 4. S. 251.
1892 BEIN, Demonstration v. Malariaplasmodien eines Falles v. typ. Wechselfieber. D. m. W. 38.
1896 BIGNAMI, A., Sulla questione della malaria congenita. Suppl. al Policlinico.
1890 Derselbe, Ricerche sull' anatomia patologica delle perniciose. A. d. R. Accad. med. Rom.
1909 CARDAMATIS, JEAN P., La malaria infantile. 16. internat. Hyg.-Cong. Budapest.
1910 Derselbe, La malaria infantile. Arch. de méd. des enf. Sept.
1915 CLARK, H. C., The Diagnostic Value of the Placental Blood Film in Aestivo-Autumnal Malaria. Jl. Experim. Med. S. 427—444.
1912 CONCETTI, L., Un caso di malaria congenita. La Propaganda Antimalarica. Anno 5. N. 4.
1858 DUCHEK, Prager Vierteljahrsschrift. N. 4. S. 95. „Über Intermittens."
1909 DUMOLARD et VIALLET, Un cas de paludisme congénital. Soc. médic. des Hôpit. S. 229.
1907 ECONOMOS, Paludisme congénital ou perméabilité du placenta aux hématozoaires. Soc. d'obstétr. de Paris. 28. Febr.
1902 FERRONI, Contributo allo studio dell' infezione malarica congenita. Catania.
1923 FORBES, R. P., Congenitale Malaria; Report of a Case in Colorado. Amer. Jl. Dis. of Children. Chicago. V. 25. N. 2.
1913 HEISER, V. G., Malaria in the Newborn. Med. Record. 8. Nov. V. 84. N. 19.
1912 LAFFONT, A., Paludisme congenital et paludisme heréditaire. Malaria e Malattie. Jan. N. 20.
1918 LEGER, M., Paludisme congénital: un cas d'infection sanguine du foetus par Plasmodium vivax. Bull. Soc. Path. exot. B. 11. N. 10.
1882 LEROUX, Du paludisme congenital. Revue de médecine.

1914 MANCA, Intorno ad un caso di malaria di probabile origine congenita. La Pediatria. Fasc. 8.
1910 MOFFAT, Congenital malaria. Brit. med. Journ. 4. Mai.
1896 MONCORVO, Über die Malaria bei Kindern usw. Ref. Arch. f. Kinderheilk.
1897 PENNATO, Immunità malarica nel feto. Riforma medica.
1921 PENNATO, P., Sulla malaria congenita. Riv. Crit. di Clin. Med. B. 22. N. 8.
1902 PETERS, L., Malarial fever in infancy, probably maternal in origin. Jo. Hopk. Hosp. Bull. June.
1906 PEZOPOULOS et CARDAMATIS, Du paludisme congénital. Grèce médicale.
1911 SABLELA, P., Ancora sulla malaria congenita. Il Policlinico Sez. Med. April.
1903 SERENI, S., Sulla transmissibilità dei parasiti della malaria dalla madre al feto. Bollettino d. R. Accad. di medicina di Roma. Fasc. 1, 2, 3.
1913 TISSIER et BRUMPT, A propos d'un Cas de Paludisme congénital. Arch. Mensuelles d'Obstétr. et de Gynécol. Februar. V. 2. N. 2.
1897 WINSLOW, A case of congenital malaria. Boston med. a. surg. Journ. 27. Mai.

XX. Malaria im Kindesalter.

Es ist sicher (vgl. auch CARDAMATIS, l. c.), daß Kinder von m.-kranken Müttern häufig im Zustande völliger Gesundheit geboren werden. Andererseits kann es nicht wundernehmen, daß, wenn der Kräftezustand der m.-kranken Mutter durch chronische M. gelitten hat, auch die Kinder ein schwachentwickeltes, anämisches Aussehen zeigen können. Dies braucht aber mit der Wirkung von M.-Toxinen beim Kinde noch nichts zu tun zu haben.

Nach CARDAMATIS ist der kindliche Organismus während der Stillungsperiode weniger dem Fieber ausgesetzt, wenigstens in den ersten 3 Monaten, als in den folgenden Jahren. Auch beobachtete man angeblich mehrfach eine geringere Morbidität bis zum ersten Jahre im Verhältnis zu den anderen Lebensabschnitten des Kindes, während vom 1.—3. Lebensjahre die Infektionen am häufigsten sind. Vgl. Abschnitt über Malariaindex. Eine sehr einfache Erklärung hierfür ist meines Erachtens die, daß die Säuglinge gerade während der ersten Lebensmonate besonders behütet und damit auch unwissentlich häufig gegen Stiche infizierender An. geschützt werden.

Eine andere Erklärung wäre, daß in M.-Gegenden schon während des intrauterinen Lebens Schutzstoffe der chronisch infizierten Mütter auf den Fötus übergehen und post partum durch die Muttermilch (?).

Im übrigen sah ich auch genug infizierte, wenige Wochen alte Säuglinge und, im Gegensatz zu MAGGIORE auch in den ersten Lebensjahren z. T. allerschwerste Erkrankungen. MÜHLENS fand sogar Halbmonde schon bei einem 7 Tage alten Kinde in Jerusalem. Vgl. auch voriges Kap.

Die Verteilung der einzelnen Parasitenarten ist bei Kindern genau so wie bei den Erwachsenen.

Bei älteren Kindern ist das klinische M.-Bild ganz ähnlich wie beim Erwachsenen. Bei Säuglingen bieten sich aber einige Besonderheiten. Der Säugling wird zuerst unruhig, auffallend blaß, weinerlich, saugt nicht und zeigt Neigung zum Erbrechen. Der Schüttelfrost kann entweder fehlen oder kaum angedeutet sein. Indes fühlen sich auch beim Säugling beim Beginn des Fieberanfalles Nase und Haut kalt an. Vor allen Dingen können Krämpfe auftreten, sowohl tonischer wie klonischer Art, auch Zittern in der Augenmuskulatur. Das folgende Fieberstadium ist von verschiedener Länge. Das eigentliche Schweißstadium fehlt entweder gänzlich oder ist kaum angedeutet. Der Fiebertypus ist meist ein quotidianer bzw. unregelmäßiger. Vgl. auch ROSAL (1923).

Die von den MULHERINS (1922) behauptete ständige Fieberlosigkeit habe ich jedenfalls durchaus nicht immer gefunden. Nach CARDAMATIS sollen auch Nasenblutungen und Hauthämorrhagien bei Kindern häufiger sein als bei Erwachsenen. FUSCO sah ähnliche Erscheinungen (Lit. Kap. XXV).

Literatur
über Malaria im Kindesalter.

1913 FRAGALE, V., Über die Malaria bei Neugeborenen und während der ersten Kindheit. Gazz. intern. di med. e Chirurgia. N. 12.
1912 FUSCO, V., La malaria nell' infanzia. Policl. Sez. prat. 19. S. 261.
1908 GIOSEFFI, M., L'infezione malarica nell' età infantile. Rivista di clinica pediatrica. V. 5. N. 5.
1902 JAMES, Malaria in India. Scientif. mem. by officers of the med. and sanitary Dep. Gov. India.
1913 KAHN, IDA, Some Experiences with the Subtertian Fever in Kiangsi. Chine Med. Jl. V. 27. N. 4.
1915 MAGGIORE, S., Rilievi statistico-clinici sulla malaria infantile nella Città e Circondario di Palermo. Pediatria. V. 23. N. 6. S. 449.
1923 MÜHLENS, Referat i. Archiv f. Sch.- u. Tropenhyg. H. 11. S. 427.
1922 MULHERIN, W. A. & MULHERIN, F. X., A Few Observations on Malaria in Infancy. Jl. Amer. Med. Assoc. B. 78. N. 24.
1923 ROSAL, J., Malaria in Children. Jl. Philipp. Isl. Med. Ass. Vol. 3. N. 1.
1895 SIMON, J., De la fièvre intermittente chez les enfants. Journal des praticiens. 26. Nov.

XXI. Beziehungen der Malaria zu Geschlecht, Konstitution, Temperament, Beruf, Lebensalter.

Das **Geschlecht** an sich übt keinen Einfluß auf die Erkrankungen aus. Es kommt eben lediglich auf die Gelegenheit zur Infektion an.

Konstitution. Kräftige, gesunde Individuen setzen im allgemeinen den Wirkungen der Infektion einen längeren Widerstand entgegen als schwache und kranke. Auch dies werden wir noch unten erklären können.

Das **Temperament** ist ebenfalls von gewisser Bedeutung, indem im allgemeinen phlegmatisches Temperament eher die Wirkungen der M. ertragen läßt als ein cholerisches oder sanguinisches.

Beruf. Leute, wie Landarbeiter usw., welche sich in der Nähe von An.-Brutplätzen aufhalten, erkranken besonders leicht, am leichtesten, wenn die Betreffenden in nicht mückengeschützten Quartieren untergebracht sind, und unter ihnen chronisch M.-Kranke weilen.

Bekannt ist die früher ungeheuere Morbidität und Mortalität bei Hafen- und Bahnbauten in M.-Gegenden, ferner bei manchen militärischen Expeditionen, wenn noch Mangel an allem Komfort hinzukam.

Nach einer sehr lehrreichen Tabelle MINES erkrankten in Japan Reisfeldarbeiter in 62,5%, Ackerbauer in 18,3%, Arbeiter in 8,6%, Fischer in 5,1%, Kaufleute in 2,5%, Beamte in 1,8%, Buddhapriester in 1,2%.

Nach CELLI („M. secondo le nuove ricerche") ist in Sardinien die M. bei den Bergarbeitern weit mehr verbreitet als bei der ackerbautreibenden Bevölkerung. Möglich, daß die gleichzeitig bei den Bergarbeitern sich findende Anämie, vielleicht auch die Ankylostomiasis, die Widerstandskraft mindert. In den Schwefelbergwerken Siziliens dagegen sind die Bergarbeiter auffallend wenig betroffen. Vielleicht, daß der der Haut ständig anhaftende Schwefelgeruch die An. fernhält.

Kein Lebensalter bleibt verschont. **SDRODOWSKI und LINDTROP (l. c.) sahen in Aserbeidschan aktive M. noch bei 100 und mehr Jahre alten Patienten.**

XXII. Beziehungen der Malaria zu den verschiedenen Rassen.

Man hatte schon seit langem die Erfahrung gemacht, daß die einzelnen Menschenrassen große Verschiedenheit in ihrer Widerstandsfähigkeit gegen die **Wirkungen**

der M. zeigen. Unterschiede in der Zusammensetzung des Blutes, die durch die Rasse bedingt wären, kommen nach TAKASU hierbei nicht in Frage.

Ähnliches finden wir bei vielen Tierrassen. So sollen Massaiesel resistenter gegen Tsetse-infektion sein wie andere, algerische Schafe resistenter gegen Milzbrand und Pocken wie europäische.

Insbesondere sah man die Neger klinisch bei weitem am wenigsten betroffen.

Auch MONCORVO sah unter seinen 513 M.-Fällen Europäer mit 67%, Mischlinge mit 24%, Neger nur mit 8% klinisch beteiligt.

LAVERAN (Traité du Paludisme) wies schon darauf hin, daß bei der englischen Nigger-Expedition im Jahre 1841/42 von 145 Europäern 130 am Fieber erkrankten, von 25 Negern, die in London eingeschifft wurden, 11, dagegen von 133, die in der Expeditionsgegend ausgehoben wurden, kein einziger.

Nach SYKES sollen aber in Afrika eingeführte Neger ebenso empfänglich sein wie Weiße.

Indes kommt es ja hier nicht auf die absolute und %-Zahl der Erkrankungen an, sondern auf die Rassenresistenz gegenüber den M.-Wirkungen. Da scheint in der Tat eine Rassenverschiedenheit zugunsten der Negerrasse zu bestehen, die bei den einzelnen Negerstämmen aber wieder durch hygienische Gewohnheiten und Mißstände (Unterernährung bzw. komplizierende Krankheiten, besonders Ankylostomiasis), und je nachdem es sich um eine Gegend mit **en- oder epidemischer M.** handelt, sehr verschieden stark sein kann.

Ich leugne daher keinen Augenblick, daß in ihrer Widerstandskraft geschwächte Neger aus m.-freier Gegend auch an M. sterben können, unter Umständen auch ev. sonst gesunde. Von diesen Gesichtspunkten ist wohl auch die Mitteilung aufzufassen, daß in Nikaragua die Neger von M. sogar stärker heimgesucht werden als die Weißen, und daß MARCHOUX in St. Louis 13mal bei kleinen Negerkindern auch schwerste komatöse Formen beobachtete.

Noch im Jahre 1900 beobachtete ich in Viktoria (Kamerun) bei Kindern des Stammes der Bakwiri schwerste M.-Formen und auch Todesfälle, als diese Neger sich nach ihrer Unterwerfung zum Teil in den Sümpfen von Viktoria in äußerst elenden Hütten zusammenpferchten. Der betreffende Stamm hatte früher unter relativ günstigen hygienischen Bedingungen in Einzelgehöften und im Besitz zahlreichen Viehes im relativ m.-freien Gebirge gesessen.

Schon 6—7 Jahre später sah aber KÜLZ, nachdem die Lebensverhältnisse der Bakwiri sich gebessert und der Sumpf von Viktoria größtenteils saniert war, unter den Kindern keine schwere M. mehr. Auch scheint WALDOW bei dem degenerierten Stamm der Batanga, an der Südküste Kameruns (endemische M.), einen schwereren Verlauf der Kinder.-M. beobachtet zu haben als ich bei dem kräftigeren Stamm der nördlich wohnenden Dualaneger (ebenfalls in endemischer M.-Gegend). Aber auch bei den aus dem ganz m.-freien bzw. relativ wenig betroffenen Hochlande stammenden Negern, und bei Vertretern der Stämme, bei denen nur Saison-M. auftrat, konnte ich, wenn die Betreffenden als Bahnarbeiter nach der Küste versetzt wurden, keinen reinen Todesfall infolge von M. beobachten. Die Leute litten wohl eine Zeitlang an Fiebern, die aber, falls nicht die vor allem dort zu fürchtenden Darmkatarrhe bzw. Dysenterien hinzutraten, bald auch ohne Ch. heilten. An Dysenterie und Pneumonie starben dagegen sehr viele, ehe Akklimatisierung an die neue Umwelt erfolgt war. Jedenfalls erwies es sich bisher nicht als unbedingt nötig, den Gebirgsnegern Ch. prophylaktisch zu geben. Zwar erzählten mir Neger des Hochlandes im Hinterlande, daß auch Erwachsene von ihnen, wenn sie eine Infektion an der Küste davongetragen, zuweilen an Fieber sterben könnten. Es wäre erst noch ein Beweis dafür zu erbringen, ob nicht Mischinfektionen durch andere Krankheiten vorlagen.

HAUER (1922) dagegen beobachtete in Deutschostafrika bei Negern aus m.-freien Gebirgsländern, die in der Ebene als Träger Verwendung fanden, schwerste Gehirnmalaria. Hier handelte es sich aber um Kriegszeit, verbunden mit enormen Anstrengungen und Entbehrungen.

Auch die von FÜLLEBORN (1913) mitgeteilten Tabellen über die Verhältnisse am Panamakanal

sprechen für eine **relative** Rassenimmunität der Neger gegenüber den Europäern. Vgl. später unter Prophylaxe.

Wir haben dabei zu berücksichtigen, daß unter Europäern meist italienische und spanische, hygienisch nicht sehr hochstehende Arbeiter zu verstehen sind.

Von den eingeführten Kanalarbeitern (Negern) stammten die meisten sogar aus dem m.-freien Barbados. Vgl. auch die späteren Veröffentlichungen des Chefarztes am Panamakanal.

Ich selbst habe in Duala (Westafrika), dem Sitze des schon seit Generationen an den Flußniederungen sitzenden, ziemlich wohlhabenden und kräftigen Volkes der Duala, bei erwachsenen Eingeborenen (in endemischer M.-Gegend) niemals M. als Todesursache feststellen können, ebensowenig LÖHLEIN.

Nach KENRICK wäre die relative M.-Immunität bei dem Neger in erster Linie auf die Hautpigmentierung zurückzuführen, wie denn auch in Ostindien dunklere Rassen einen höheren Grad von Immunität aufwiesen, z. B. die Korkus, Gonds und Baigas, die in den Urwäldern der Zentralprovinzen Indiens leben, während die helleren Stammesmitglieder stärker infiziert seien. Ein Beweis für diese Annahme fehlt noch.

(Vgl. auch meine früher erwähnten positiven Impfresultate bei Negern. Im übrigen fand ich bei sonst scheinbar gesunden erwachsenen Negern hinsichtlich des Hb.-Gehaltes genau die gleichen Verhältnisse wie bei unter sorgfältiger Ch.-Prophylaxe und fortlaufender Blutkontrolle stehenden gesunden erwachsenen Europäern.)

Bezüglich der relativen Rassenresistenz gegen M. bei jungen Negerkindern in M.-Gegenden müßten meines Erachtens noch weitere Untersuchungen stattfinden, da die Befunde z. T. widersprechend lauten, je nachdem es sich mehr um en- oder epidemische M. handelt.

Die Vergleichung ist durchaus nicht einfach, da die sinnlose Kinderernährung und die häufigen Darmkrankheiten nur allzuhäufig die Sachlage verdunkeln. In Ostafrika (Deutsches Kolonialbl. 1914, N. 10) starben in Korema am Tanganjikasee 54%, in Kilwa 56%, im Bezirk Bismarckburg 45,7% der Kinder, davon angeblich ¾ an M. Weiteres hierüber vgl. bei ITTAMEIER (1923), FELDMANN (1923), ZIEMANN (1923) und Kap. XXV.

Zum Beweise der hohen relativen M.-Gift-Immunität der Neger verweise ich auf Fig. 86—96.

Hottentotten. Geradezu schrecklich war in klinischer Beziehung die Empfänglichkeit der z. T. durch Tuberkulose, Bronchitis, Darmkatarrhe und Unterernährung sehr geschwächten Hottentotten, welche s. Z. nach Kamerun überführt wurden. Schließlich mußte täglich 1 g Ch., und z. T. noch mehr, prophylaktisch gegeben werden, um die M. einigermaßen im Zaume zu halten (vgl. später unter Chininresistenz). Rezidive, unmittelbar nach Aufhören der strengen Therapie von z. T. täglich 2 g Ch., waren bei den Hottentotten die Regel. LÖHLEIN fand achtmal bei ihnen M. als Todesursache.

Die Japaner sind in Formosa nach MINE gegen M. genau so empfänglich wie die Europäer und sterben infolgedessen auch häufig daran.

Die Tonkinesen in der Provinz Sontay, in die die M. erst neuerdings von den Bergen herunterzusteigen schien, erkrankten nach MALOUVRIER unter schwersten Erscheinungen mit remittierendem (nicht intermittierendem) Fieber, unter schnell eintretender Kachexie und durchaus nicht selten unter Koma. MINE zählte dort auf 700 Kranke 150 Todesfälle.

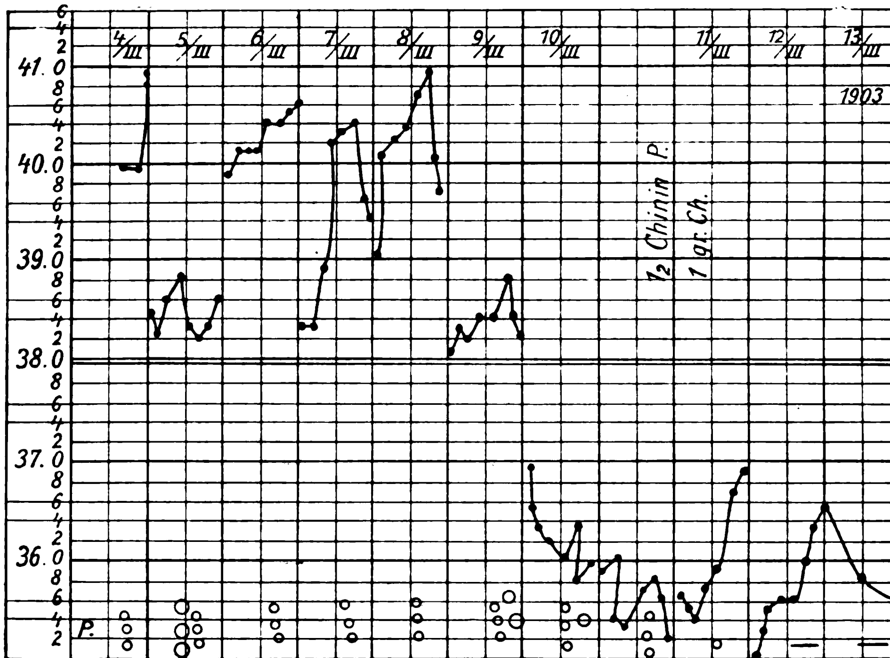
Malaiische Kulis waren auch in den Malaienstaaten selber sehr empfänglich.

Bei Eingeborenen Ostindiens, die man früher immun glaubte, fand GRAHAM (Proceedings III. Meeting. Simla 1912) sogar starke Kindermortalität infolge von M. Immerhin war die relative Immunität stärker als bei den Einwanderern. Indische Kulis waren auch in Jamaika empfänglicher gegen M. als die eingeborenen Jamaikaneger, in Indien selber aber weniger empfänglich als die Europäer.

Im Gegensatz zu GRAHAM fand PERRY bei den seit uralten Zeiten in Indien eingesessenen Stämmen der Gadabas, Doms und Parasas relativ wenig Infektion, selbst bei Kindern. Der Index

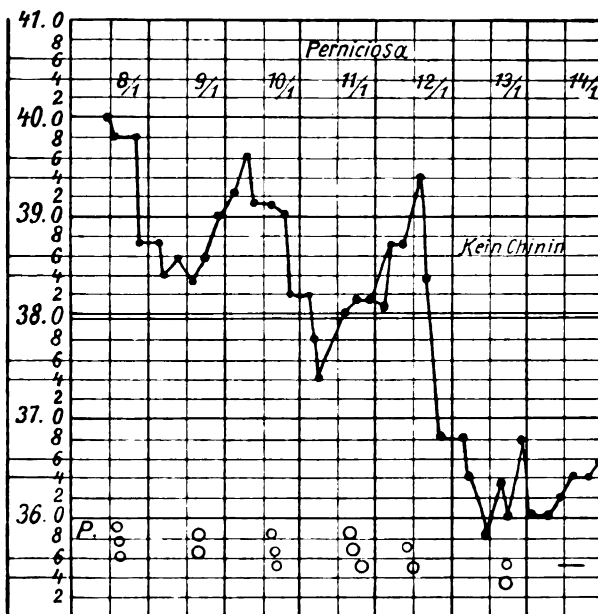
Kurven von meist chininlos behandelter Neger-Malaria.

Fig. 86.



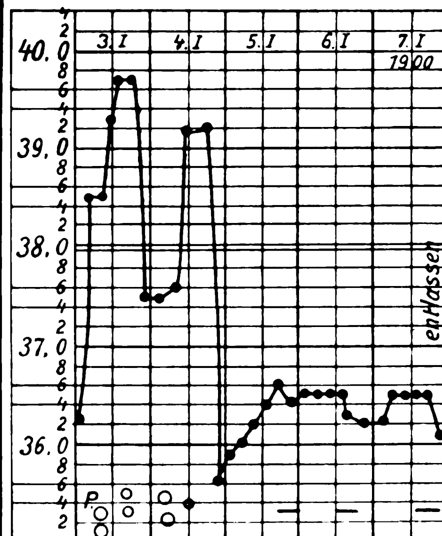
Perniciosa chronica + Ankylostomiasis. Jonny, Togoneger, Junge von etwa 12 Jahren. Schon früher angebl. Fieber, aber selten. Zur Zeit in Duala enorme Mengen von Perniziosapa. Keine Gameten. Starke Anämie. 1½ g Ch. Heilung der Perniziosa. Endgültige Heilung der Ankylostomiasis nach Thymol. Aus relativer Saison-M.-Gegend.

Fig. 87.



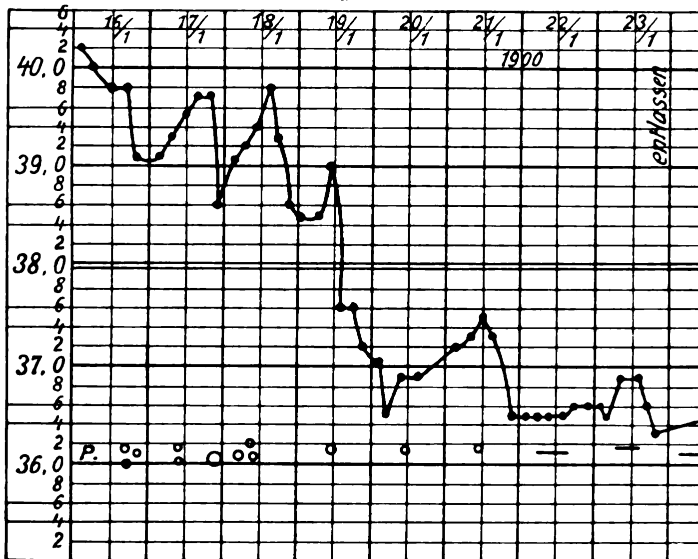
Jaundeneger Onana (Soldat). Angebl. noch kein Fieber. ?? Nur Perniziosa-O. Am 13. Januar auch kleine runde Sphären. Keine Halbmonde. Aus endemischer M.-Gegend.

Fig. 88.



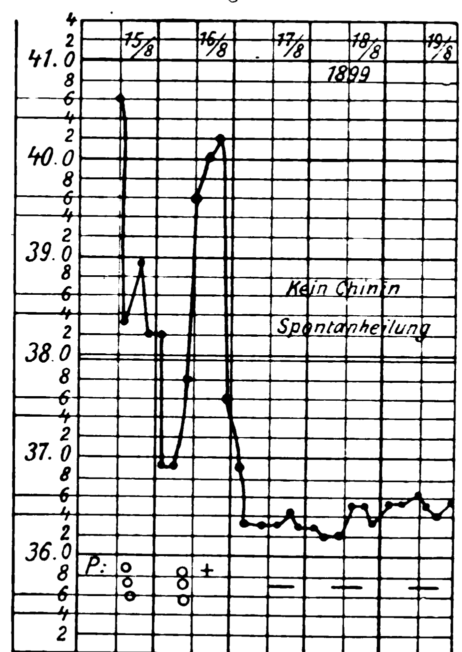
Perniziosa-Rezidiv. Togoneger aus relativer Saison-M.-Gegend. John Arl. Duala. Spontanheilung.

Fig. 89.



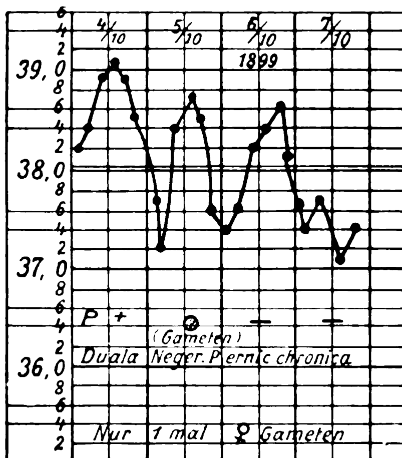
Malaria perniciosa pneumonica beim Neger. Neger Tom aus Monrovia (Ober-Guinea) (relative Saison-M.) Spontanheilung. Angebl. früher nie krank. ??
In Kamerun seit zwei Monaten. Seit fast zwei Wochen Fieber und Husten. Kräftiger Körper. Sehr starker Husten ohne jeden Auswurf. Über dem rechten Oberlappen Schall verkürzt. Bronchial-Atmen. — Nur Schizonten.

Fig. 92.



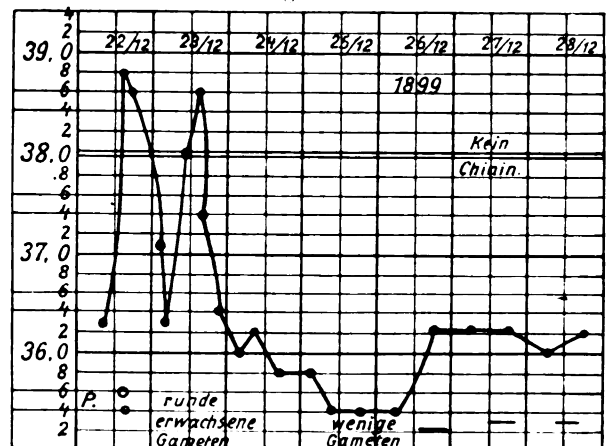
Perniziosa-Rezidiv.
Neger Gabriel aus Kribi. (Endemische M.) Zahlreiche Schizonten, am 16. August auch kleine runde Gameten. Keine Halbmonde. Stürmischer Anfall. Herpes labialis et nasalis.

Fig. 90.



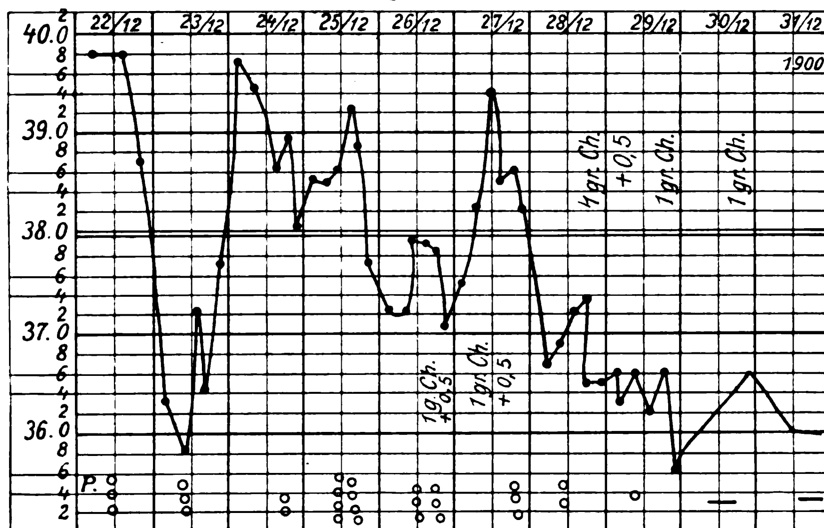
Perniciosa chronica. Neger W. Nur etwas Milztumor und Milzschmerzen, sonst völliges Wohlbefinden (aus endemischer M.-Gegend).

Fig. 91.



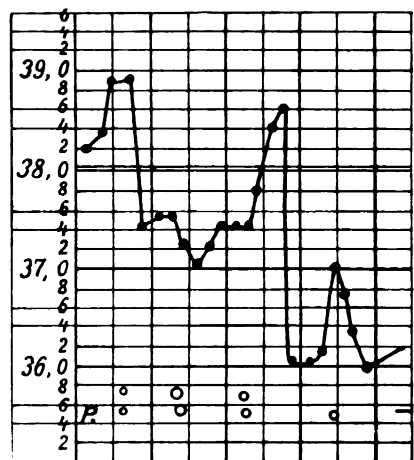
Perniziosa-Rezidiv. Kräftiger Neger aus Monrovia (relative Saison-M.). Schon häufig Fieber. Keine Halbmonde.

Fig. 93.



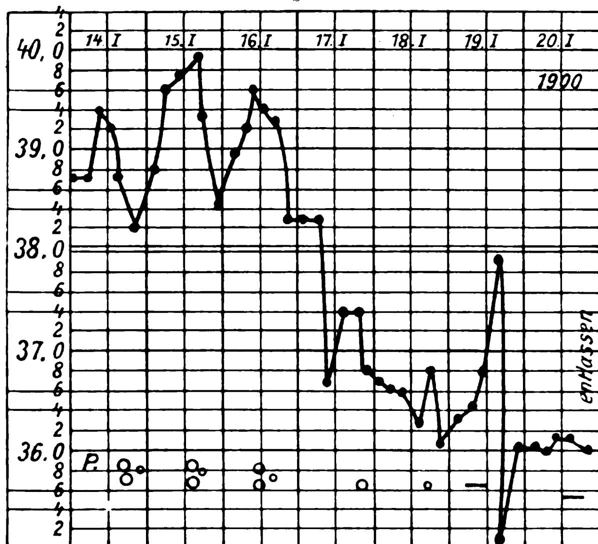
Schwere Perniziosa bei kräftigem Dualaneger, etwa 7 Jahre in Deutschland gewesen. Große Hinfälligkeit. Fieberkurve wie bei Europäern.

Fig. 94.



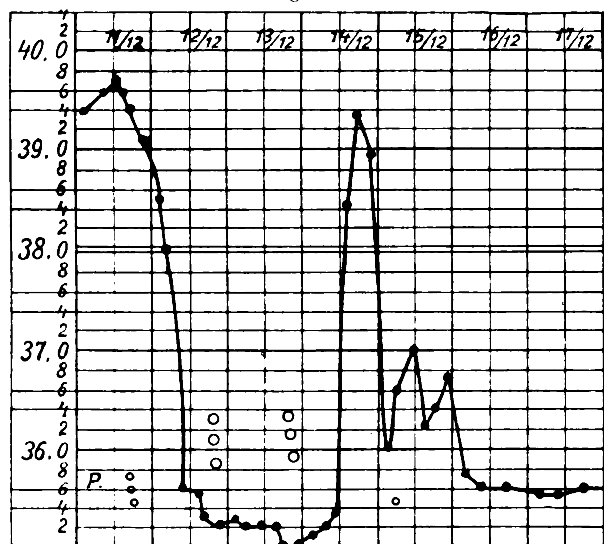
Kräftiger Jaundeneger Goba (Soldat). Aus endem. M.-Gegend. Nie Chinin. Reichl. Perniziosa-Pa. mit wenig Gameten. Spontanheilung.

Fig. 95.



Weyneger aus Ober-Guinea (relative Saison-M.). Hospitalkoch in Duala. Angebl. früher nie Fieber.?? Seit etwa 3 Jahren in Kamerun. Schizonten. Keine Halbmonde. Spontanheilung.

Fig. 96.



Postponierendes Perniziosa-Rezidiv. Kräftiger Polizeisoldat William, aus Ober-Guinea. (Relative Saison-M.) Schon häufiger Fieber; letztes angeblich vor einem Jahr. 16. u. 17./12. Blut negativ.

schwankte von 2,3—16,5%. Dagegen war Milzvergrößerung häufig. (Unter 500 An. fand er keine einzige Infektion). Lediglich unter Eingewanderten fand sich stärkere M. und auch Schwarzwasserfieber.

Indianer, Papuas, Mongolen und Araber scheinen, was ihre Malariagiftempfänglichkeit anbelangt, in der Mitte zu stehen, zwischen den Negern und der kaukasischen Rasse **Die absolute Infektionshäufigkeit scheint aber bei Zugrundelegung der Neuerkrankungen und der gleichen Infektionsmöglichkeit bei allen Rassen dieselbe zu sein.**

Als Tatsache galt es auch vielfach, daß die Romanen weniger den schweren Formen der Perniziosa ausgesetzt seien als die Germanen (!). Ich habe in den Tropen keine Unterschiede bemerken können.

XXIII. Verhalten der eingeborenen Bevölkerung gegenüber der Malaria in einer Malariagegend.

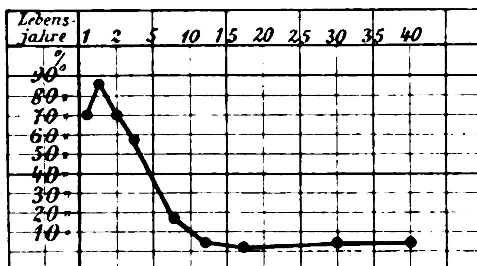
Bereits den älteren Ärzten war aufgefallen, daß die Eingeborenen in sämtlichen M.-Ländern außerordentlich viel widerstandsfähiger erscheinen gegen die M., als die neu Einwandernden derselben Rasse, und daß jedenfalls die erwachsenen Eingeborenen sich oft scheinbar besten Wohlseins erfreuen. Wir haben diese Tatsache bereits oben gestreift. Vgl. auch die Untersuchungen von Mühlens und Verf. in der Nähe von Wilhelmshaven. In Emden fand Mühlens s. Z. fast 3/4 aller M.-Kranken unter Kindern im Alter bis zu 15 Jahren.

Schon Schellong und Verf. machten auf die Häufigkeit der Milztumoren als Zeichen der M.-Infektion, besonders bei Kindern von Eingeborenen in Neuguinea bzw. in Westafrika, aufmerksam.

Es folgten später die Untersuchungen R. Koch's bei Eingeborenen in Neuguinea, bzw. Java. Derselbe stellte die Behauptung auf, daß dort nur die Kinder der Eingeborenen an M. erkrankten, und daß dieselben durch Überstehen der M. Immunität gewönnen.

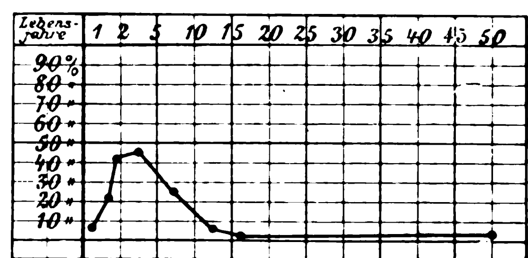
R. Koch wies auf die Wichtigkeit dieses Befundes bezüglich der Bekämpfung der M. hin, da nur die Kinder der Eingeborenen Träger der M.-Infektion in einer M.-Gegend seien. Man hätte also auch ein gutes Mittel, die Verbreitung der M. in bestimmten Bezirken durch Untersuchung der Kinder der Eingeborenen festzustellen und zu unterbinden. An allen Orten fanden nunmehr erneute systematische Nachprüfungen der R. Koch'schen Befunde statt, vgl. z. B. Fig. 97, 98, 99.

Fig. 97.



Prozentsatz von Haussa- und Jorubakindern und Haussaerwachsenen in Lagos (Westafrika) mit Milztumor. (Nach W. H. G. H. Best.)

Fig. 98.



Prozentsatz von Negerkindern und erwachsenen Negern in Zentralafrika mit Milztumor. (Nach Daniels.)

Stephens und Christophers fanden in Oberguinea ebenfalls die jüngsten Kinder am stärksten infiziert und zwar bis zu 90%, 8—12jährige nur noch in 28—75% und glaubten, daß die Eingeborenen ihre Immunität gegen M. im Kindesalter erwerben. Im British Medical Annual Report 1897 stellte Daniels an der Hand von 1500 Sektionen fest, daß nahezu alle Farbigen die M. schon in frühester Jugend erworben hatten, und daß im 5. Lebensjahre 81,4% sämtlicher Todesfälle Zeichen der M.-Infektion aufwiesen. Auch Wellman fand in Benguela, daß der Milztumor sein Maximum bei 5 Jahre alten Kindern erreichte, worauf sich derselbe bis zum Alter von 15 Jahren verminderte und bei 25jährigen nur noch selten gefunden wurde.

Wir werden aber sehen, daß die Erwachsenen in M.-Gegenden durchaus nicht immer völlige Pa.-Freiheit erlangen.

Die Zahlenangaben der Literatur sind, da früher nicht immer die Technik der Untersuchung im dicken Tropfen angewandt wurde, zum Teil nur sehr cum grano salis zu verstehen.

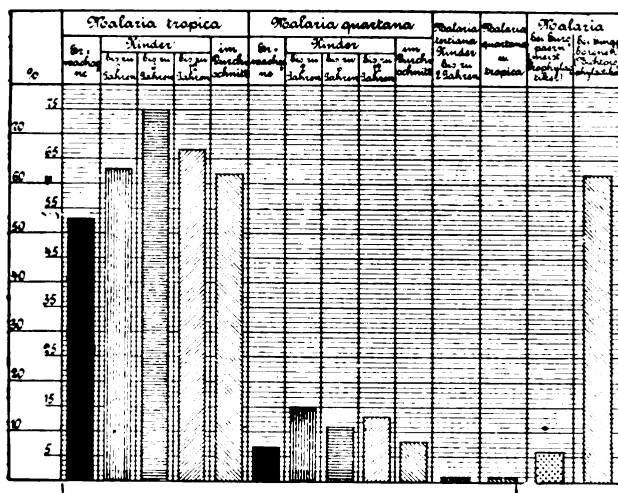
Ich selbst fand 1900 schon gegen Ende der gesunden Trockenzeit, bei nur **einmaliger Blutuntersuchung im lebenden Präparat** die Dualakinder (Kamerun) im Alter von 0—5 Jahren in 37,1%, von 5—10 Jahren in 18,8%, von 10—16 Jahren in 21,8% infiziert.

Bei wiederholter Untersuchung der gefärbten Präparate wäre die Zahl wahrscheinlich noch viel größer gewesen. Dies also in einem Orte mit endemischer M.

Nach den sehr sorgfältigen monatlichen Untersuchungen PANSE's ergaben sich für Tanga (Ostafrika) noch 15,3% Infektionen bei Erwachsenen.

Hier stellten auch nicht die allerjüngsten, sondern die 1—3jährigen Kinder den größten Prozentsatz an Erkrankungen.

Fig. 99.



Verbreitung der einzelnen Parasitenarten bei den Eingeborenen Dualas. (Nach ZIEMANN.)

Zahl der untersuchten Eingeborenen = 1660.

Zeit = Höhe der relativ gesunden Trockenzeit 1909/10.

Bei Anwendung der dicken Tropfen-Methode.

Europäer (meist Prophylaktiker) = 6%

Eingeborene (nicht Prophylaktiker) = 62% Malariainfektion

Auch nach den Med. Jahresberichten 1910/11 der Deutschen Schutzgebiete waren in Tanga von 7692 Erwachsenen 29%, von 2020 Kindern 42,7% infiziert.

Auf den Kapverdischen Inseln fand ich seinerzeit die etwas älteren Kinder sogar stärker infiziert als die jüngeren, DUTTON und TODD (1906) die Negerkinder im Kongogebiet bis zu 100%.

Meine Tabelle Fig. 99 zeigt sogar eine enorme Infektion der erwachsenen Eingeborenen (53% durch Perniziosa, 7% durch Quartana (Dicke Tropfen-Methode.)

Auch ROUSSEAU (1918) fand bald nach dem Raube der deutschen Kolonie Kamerun in dem Orte Duala ziemlich ähnliche Zahlen.

SOREL sah an der Elfenbeinküste Westafrikas bei Kindern von 1—5 Jahren einen Pa.-Index von 36%, von 5—15 Jahren einen von 38%, über 15 Jahre von 43%. **Dies beweist ebenfalls, im Gegensatz zu den KOCH'schen Beobachtungen, daß die Pa.-Kurve nicht schon im Kindesalter schnell abfällt,** und daß sogar während des Kindesalters erhebliche Schwankungen vorkommen.

HOPE (l. c.) sah in Pabna in Nordbengalen sogar 922 über 15 Jahre alte Personen m.-infiziert und nur 862 infizierte Kinder. Auch SEIDELIN (1922) bestätigte am Kongo meine Befunde. Vgl. auch LEGER, M. u. NOGUE (1923) betr. West-Afrika.

Man setzte früher auf Grund der R. KOCH'schen Befunde in Neuguinea eben voraus, daß mit dem Eintritt der relativen Giftimmunität der Eingeborenen auch die Pa. schwinden müßten, was, wie wir sahen, durchaus nicht überall der Fall ist. Daher die Widersprüche in den Angaben.

Giftimmunität und Parasitenimmunität sind also nicht dasselbe. Wahr ist nur, daß mit dem zunehmenden Alter und der zunehmenden relativen Giftimmunität (immunitas non sterilisans) die Zahl der Pa. allmählich abnimmt, ohne daß es aber zu völliger immunitas sterilisans kommt. Vgl. auch RODHAIN (1915).

Auch bei Tieren zeigt die vergleichende Protozoenforschung, daß mit der Genesung und dem Eintritt der Immunität durchaus kein Schwinden der Pa. verbunden zu sein braucht. Ich fand auch die Piroplasmose der Rinder in Deutschland z. B. bei einem jungen Kalbe, das von mir mit dem Blute einer angeblich schon längst von „Bluthamen" genesenen Kuh geimpft war. Auch bei der der M. des Menschen nahe verwandten Proteosomainfektion der Vögel konnte MOLDOVAN keine Immunitas sterilisans feststellen. Wenn die Pa. verschwanden, war auch eine neue Infektion durch Impfung möglich.

Die Anschauung R. KOCH's, daß die Eingeborenen durch Überstehen der M. Immunität bekämen, verführte zeitweise leider zu einem Kampfe gegen das Ch. überhaupt, indem man die Heilung dem Immunisierungsprozeß des Organismus überlassen wollte. Wenn schon bei Tertiana und Quartana dies ein gewagtes Unternehmen ist, so würde bei schwerer Perniziosa das unglückliche Opfer den Versuch mit dem Tode oder mit lang dauernder Anämie bzw. steter Neigung zu Rezidiven bezahlen. Vgl. Schluß-Kap. XXIX.

Malariaindex.

Man kann den Prozentsatz der nicht mit Ch. behandelten m.-infizierten Eingeborenen als M.-Index einer Gegend bezeichnen.

Die Angabe über die M.-Fälle bei Weißen allein, ebenso allein über die Zugänge in den Hospitälern hat für den Malariaindex einer Gegend wenig Wert, da hierbei die meisten Pa.-Träger unberücksichtigt bleiben würden. Untersuchungen, die nur einen kleinen Bruchteil der in Frage kommenden Bevölkerung betreffen, haben nichts Beweisendes. Die Statistik gewinnt dann den Wert eines Gummibandes.

Ferner sind zum Vergleich von Malaria- und Nichtmalariagegenden nur solche Gegenden heranzuziehen, in denen die Bevölkerung unter gleichen äußeren Bedingungen lebt.

Die Malariaindexkurven müssen ferner, wenn sie einen genauen Überblick über die M.-Verhältnisse einer Gegend darbieten sollen, die Zahl der M.-Infektionen nicht nur auf der Höhe der Fieber-, sondern auch in der gesünderen Jahreszeit darstellen.

Auch dürfen diejenigen Kinder nicht besonders zur Untersuchung ausgewählt werden, welche die Mütter als häufiger fieberkrank vorzeigen.

Diese kritische Auswahl ist durchaus nicht immer geübt worden.

Nach FERMI (1919) z. B. betrug der M.-Index eines italienischen Ortes nach der Statistik des dortigen Arztes 3,5%, während eine besondere Kommission einen solchen von 100% feststellte.

Man kann nun den Malariaindex einer Gegend bestimmen

1. durch den Milzindex, d. h. den Prozentsatz der Milztumoren bei Kindern,
2. durch den Parasitenindex, unter Nachweis der Pa. im Tropfenpräparat,
3. durch den Oozysten- und Sporozoitenindex, d. h. den Prozentsatz der m.-infizierten An.

Milzindex.

Bei Beurteilung des Milzindex haben wir zunächst festzuhalten, daß es gerade bei Perniziosa nicht in allen Fällen zu Milztumor kommt, und daß im allgemeinen — aber durchaus nicht immer — mehr in chronischen als in akuten Malariafällen ein deutlicher Milztumor zu bemerken ist. Außerdem haben die Feststellungen nur dann einen Wert, wenn es sich um eine Gegend handelt, wo Kala-Azar, bzw. Splenomegalie nicht vorkommen

und wo Typhus abdominalis und Recurrens auszuschalten sind. (Vgl. auch Abschnitt „Milz“ bei allgemeiner und spezieller Pathologie der Malaria).

Festzuhalten ist ferner, daß R. Ross bei 500, scheinbar gesunden, jedenfalls nicht malaria- und kala-azarkranken Londoner Schulkindern immerhin ebenfalls in 1% der Fälle mäßigen Milztumor feststellen konnte, eine Zahl, die bei Beurteilung der Verhältnisse in tropischen Ländern das Gesamtresultat allerdings wenig beeinflussen dürfte. R. Ross bevorzugt jedenfalls den Milzindex bei Kindern unter 15 Jahren, falls nicht Kala-Azar vorkommt und versuchte, den Milzindex und die ev. Fehlerquellen nach der Poisson-Pearson'schen Formel festzulegen.

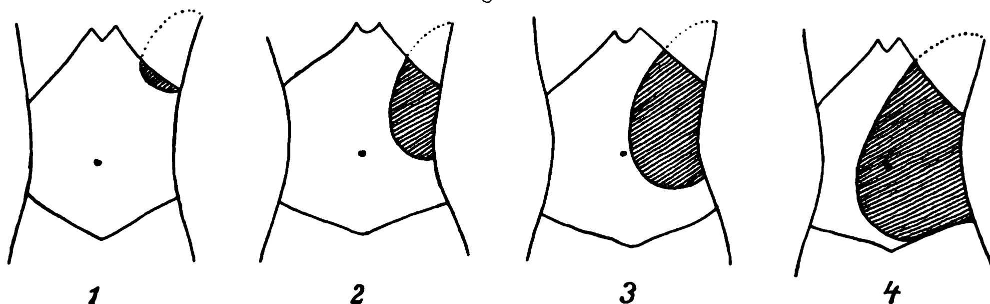
Technik. (Bei Massenuntersuchungen.)

Man läßt die Kinder sich tief bücken und tief ein- und ausatmen, wobei sie sich zur Entspannung der Bauchpresse mit den Armen auf einen Schemel stützen und palpiert dann, hinter dem Betreffenden sitzend, die Milz unter dem linken Rippenbogen.

R. Ross unterscheidet mäßigen, mittleren und großen Milztumor, Christophers nimmt fünf Grade an.

Nach meinen Erfahrungen ist es bei Feststellung des Milzindex in einer Gegend praktischer, nur folgende Grade zu unterscheiden (vgl. Fig. 100):

Fig. 100.



Milzdämpfungsfiguren bei Malaria.

1. Grad: Milz eben deutlich fühlbar. Milzrand den linken Rippenbogen erreichend bzw. knapp (etwa höchstens 1 Finger) überragend.
2. Grad: Milzrand reichend bis in die Mitte zwischen Nabel und linken Rippenbogen.
3. Grad: Milzrand reichend bis zum Nabel.
4. Grad: Milzdämpfung die ganze linke untere Bauchseite ausfüllend, bis zum Becken reichend.

(In Fig. 2 u. 3 Milztumor etwas zu groß dargestellt. Vgl. obigen Text.)

Verläßt man sich bezüglich Feststellung des Malariaindex allein auf Milzpalpation, selbst der der Kinder, wird man jedenfalls manchmal mit Fehlerquellen rechnen dürfen. Celebrini verwirft daher die Prüfung des Milzindex überhaupt. Will man annähernd den wirklichen Malariaindex feststellen, müßte man zu dem Milzindex den Parasitenindex derjenigen Eingeborenen hinzuzählen, welche Pa. im Blute aufweisen, ohne Milztumor zu zeigen.

Immerhin **kann der Milzindex bei genauer Berücksichtigung der obengenannten Fehlerquellen, bei Fehlen von Personal usw., gute Dienste leisten.** Vgl. hier auch Trop. Dis. Bull. 1923. Vol. 20. N. 7.

Finden wir daher in einer M.-Gegend bei auf der Höhe der Fieberzeit und 6 Monate später stattfindender Milzpalpation den Milzindex einigermaßen gleich groß, haben wir es mit ständiger M. (Endemie) zu tun. Sind dabei die Zahlen des Milzindex niedrig, beweist es das Vor-

handensein einer milden Malaria, die keine Neigung zur Ausbreitung zeigt (schwach endemische Malaria). Ist der Milzindex in jeder Jahreszeit ziemlich gleichmäßig hoch, haben wir eine hochendemische Malaria vor uns. **Ist aber der Milzindex nur auf der Höhe der Fieberzeit hoch, haben wir Saison- oder epidemische Malaria vor uns.** Dabei können epi- und endemische M.-Gegenden räumlich oft ziemlich nahe liegen (Swellengrebel und Swellengrebel de Graaf (1921).

Mathis und Leger z. B. fanden in Tonkin (Indochina) bei 5000 Kindern in wiederholten Untersuchungen in der warmen und kalten Jahreszeit nur einen Index von 7,33 gegen 5,83. Dies in sehr sumpfreichen Gegenden. Es ist das nicht nur von wissenschaftlichem, sondern auch von hohem finanziell praktischem Interesse, da man in solchen Gegenden nicht unnütz große Summen für die Sanierung der Sümpfe wird spenden wollen, wenn man, wie genannte Autoren, günstige Zahlen bei wiederholten Untersuchungen findet.

Einen sehr hohen Milzindex selbst auf der Höhe der relativ gesunden Trockenzeit fand ich in dem ständig malariainfizierten, hochendemischen Duala in Kamerun. Vgl. Fig. 103.

van Breemen (1919) fand in manchen Gegenden von Batavia sogar einen Milzindex bis 100% und ein Zusammenfallen der größten Mortalität mit dem größten Milzindex in den Malariamonaten (Juli-Sept.), Schüffner (1919) in einigen Teilen Sumatras von 97%, z. T. auch bei Erwachsenen, Sdrodowski und Lindtrop (1922 l. c.) in Aserbeidschan noch bis zum 40. Jahre einen solchen bis 70—78%.

Starke Verschiedenheit des Milzindex fand Cardamatis in Griechenland, im Frühling unter 785 Fällen 7mal, im Sommer unter 192 Fällen 46mal, im Herbst unter 823 Fällen 265mal.

Hier handelt es sich eben um einfache epidemische (Saisonmalaria), bei der die Reaktionsfähigkeit des Organismus sich in Gestalt der Milztumorbildung nur während der relativ kurzen M.-Saison zeigt.

Parasitenindex.

Von ähnlichen Gesichtspunkten haben wir unter Anwendung der Dicken-Tropfen-Methode bei Feststellung des Pa.-Index auszugehen.

Finden wir den Pa.-Index auf der Höhe der Fieberzeit (Epidemie) hoch, in der gesunden Jahreszeit niedrig, haben wir epidemische oder Saisonmalaria vor uns. Bleibt der Index in allen Jahreszeiten annähernd gleich, handelt es sich um ständige (endemische) M. Ein typisches Beispiel für eine hochendemische M. bieten uns wieder Figg. 103—105, die die geradezu enorme Verbreitung der M. in Duala (Kamerun) selbst in der sogenannten gesunden Jahreszeit beweisen.

Ich persönlich empfehle gerade für diejenigen Gegenden, in denen sich vorwiegend Perniziosapa. finden, wenn irgend möglich, auf Prüfung des Parasitenindex den Hauptwert zu legen, da die Perniziosapa., wie wir sahen, weniger zu Milztumorbildung anzuregen scheinen als die anderen Pa. **Ich kann daher C. A. Gill nicht zustimmen, wenn er allgemein den epidemiologischen Wert des Milzindex höher einschätzt als den Pa.-Index.**

Ähnlich urteilen Leger und Baury (1922). Nur dürfen wir nicht vergessen, daß die Zahl der Pa. in den einzelnen Jahreszeiten ganz verschieden sein kann, sich auch je nach den Lebensaltern ändert. Martini (1921) versuchte hier die empirischen Befunde theoretisch durch Rechnung zu verbessern. Jedenfalls möge man im Süden Europas die Untersuchung auf den T.-Index im Mai und Juni anstellen, bei Perniziosa im August-September bzw. Oktober, besonders unter Berücksichtigung der Kinder.

Vergleich des Milzindex zum Parasitenindex.

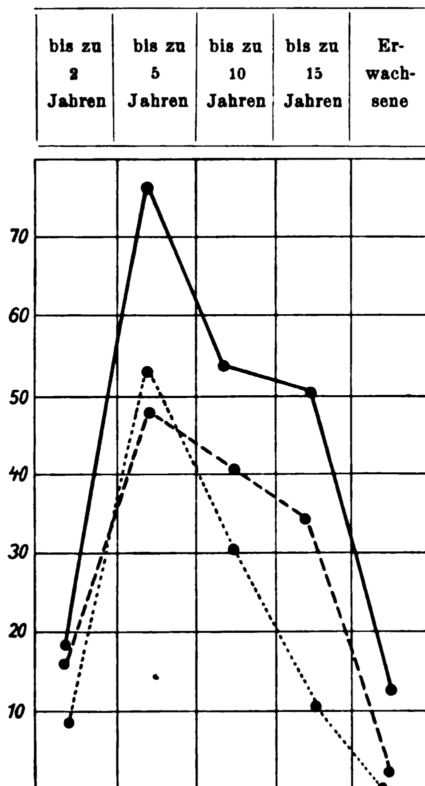
Einige Beobachtungen (vgl. Fig. 101 und Fig. 102) zeigen eine ziemlich deutliche Übereinstimmung zwischen Milz- und Parasitenindex. Ähnliches sah man auch

auf der Philippinen-Insel Mindoro bei den Malariakindern. (Philipp. Journ. 1914, Vol. 9. N.2.) Vgl. WALRAVENS (1923) u. VAN DEN BRANDEN u. VAN HOOF (1923).

Auch VORWERK fand in Garua, im Hinterlande von Kamerun, auf der Höhe der Trockenzeit unter 96 Personen (davon 83 Kinder) 43 Pa.-Träger, 45 mit geschwollener Milz.

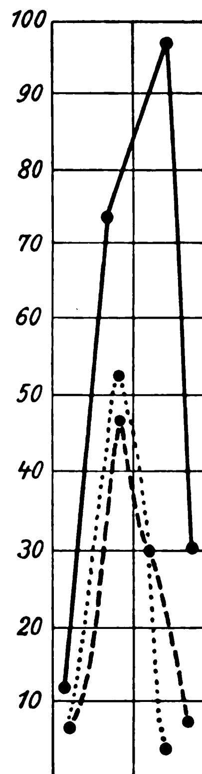
Die Bewohner einer hochendemischen Gegend reagieren eben nicht mehr mit erneutem Milztumor auf die ständig neuen Infektionen. (Vgl. Fig. 103 u. 104.)

Fig. 101.



Malariaindex in Anecho. (Togo, Westafrika.)
(Nach CL. SCHILLING.)
——— Zahl der Untersuchten
.... Personen mit Milztumor
------ Personen mit M.-Pa. im Blut.

Fig. 102.



Malariaindex in Tanga (Ostafrika).
(Nach PANSE.)
——— Untersuchte
.... Blutbefund positiv
------ Milzschwellung.

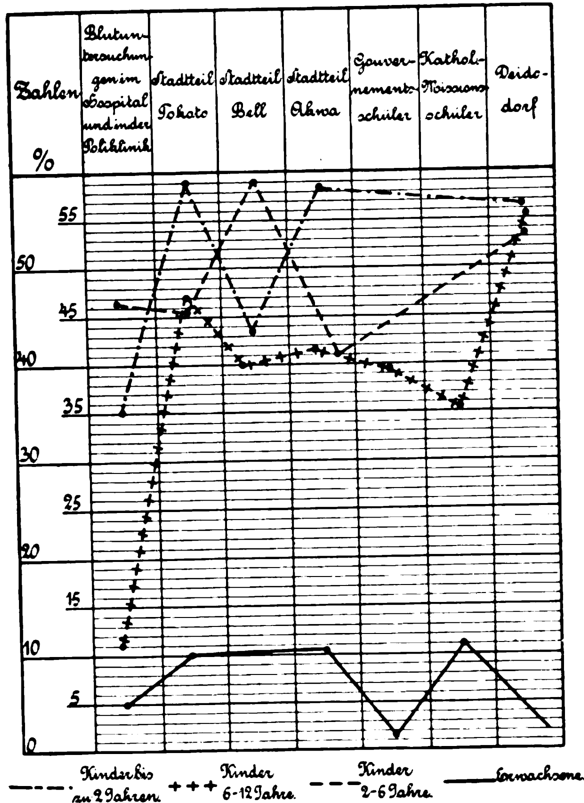
REGENDANZ (1918) konnte in Rumänien außerhalb der M.-Saison, im April und Mai, bei Kindern sogar nur 1—2% Pa.-Träger finden. Vgl. auch SCHÜFFNER (1919), der bei Kindern und Erwachsenen positiven Pa.- aber negativen Milzbefund erhob.

Nach SWELLENGREBEL (1919) wäre in Niederländisch Indien in endemischen M.-Gegenden der Milzindex bei Kindern und Erwachsenen gleich (89—90% und mehr), der Parasitenindex bei jungen Kindern höher. Während einer Epidemie wäre Milz- und Pa.-Index bei allen ziemlich gleich, die Infektionszahl beträchtlich höher als in endemischen Gebieten.

Vgl. zu diesem Kapitel auch die SERGENTS, PARROT und DONATIEN (1922), LEGER und BAURY (1922), ÖSTERLIN (1919).

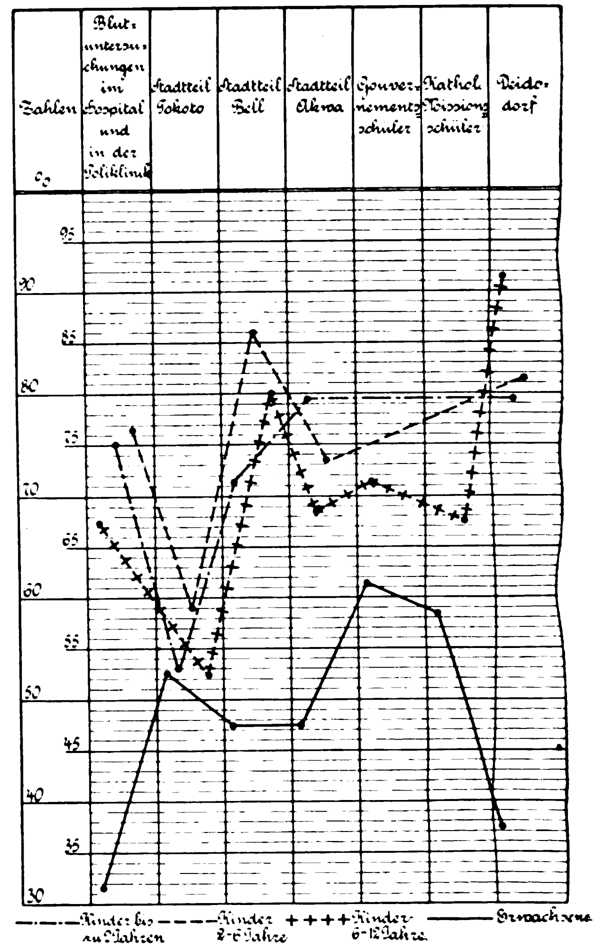
Sehr verschieden waren auch die Resultate ED. SERGENTS, der im Tellgebiet (Algier) den Pa.-Index stets schwächer als den Milzindex fand, in den Tälern von Guir (Sahara) dagegen, ähnlich wie BOUFFARD am oberen Senegal, einen hohen Pa.-Index bei geringem Milzindex.

Fig. 103.



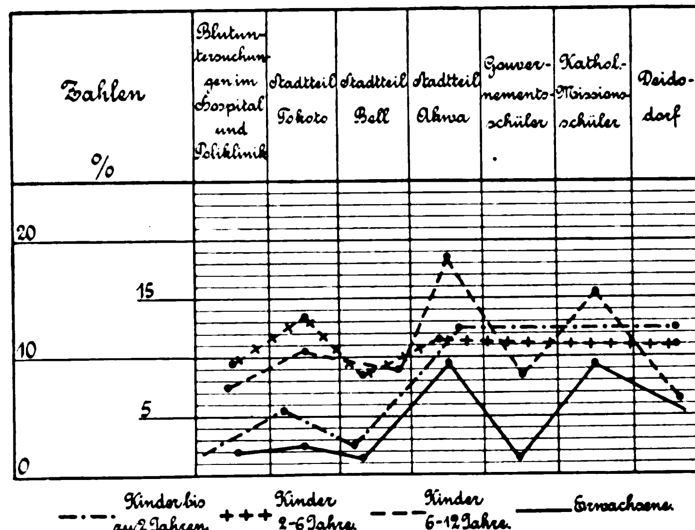
Vergleichende Übersicht über den Milzindex in Duala (Kamerun) bei 1660 Eingeborenen, nach Stadtteilen und Lebensalter (nach ZIEMANN). (Auf der Höhe der relativ gesunden Trockenzeit 1909/1910.)

Fig. 104.



Vergleichende Übersicht über den Parasitenindex (Perniziosa) in Duala (Kamerun) bei 1660 Eingeborenen, nach Stadtteilen und Lebensalter (nach ZIEMANN). (Auf der Höhe der relativ gesunden Trockenzeit 1909/1910.)

Fig. 105.



Vergleichende Übersicht über den Parasitenindex (Quartana) bei 1660 Eingeborenen in Duala (Kamerun), nach Stadtteilen und Lebensalter (nach ZIEMANN). (Auf der Höhe der relativ gesunden Trockenzeit 1909/10.)

Alle diese Angaben und eine geradezu erdrückende Fülle Hunderter anderer dürften sich künftig im allgemeinen besser analysieren lassen durch folgendes, ähnlich bereits in der II. Auflage gegebenes

Schema für Milz- und Parasitenindex (nach ZIEMANN).

	In Gegenden mit epidemischer (Saison)-Malaria: in gesunder Zeit	In Gegenden mit epidemischer (Saison)-Malaria: in Fieberzeit	In Gegenden mit endemischer Malaria
Parasitenindex	0 (bzw. +)	+++ bei Kindern und Erwachsenen ziemlich gleich	+++ bei jüngeren Kindern + bzw. ++ bei Erwachsenen
Milzindex	0 (bzw. +)	+++ bei Kindern ++ bei Erwachsenen	+++ bei Kindern + (bz. ++) bei Erwachsenen

Verschiedenheit der Bevölkerung nach Rasse, Lebenshaltung, sonstigen Krankheiten, Verschiedenheit der Parasiten nach Art und Rasse, auch Unterschiede in der Technik der Untersucher können noch gewisse Abweichungen von diesem Schema bedingen. Aber die Grundlinien dürften doch feststehen. Es ist höchste Zeit, daß Klarheit und das Streben nach den oben geschilderten einheitlichen Gesichtspunkten in diese statistischen Arbeiten über den Malariaindex hineinkommt. Durch Chinin-Behandlung kann sich der epidemische Typ dem endemischen annähern (SWELLENGREBEL und SWELLENGREBEL DE GRAAF [1920]).

Wir können zum Schluß nur wiederholen: Feststellung des Milz- und Parasitenindex, wenn irgend möglich, mit großem Material und zu verschiedenen Jahreszeiten.

Oozysten- und Sporozoitenindex.

Wir haben dies für die Infektionsmöglichkeit einer Gegend so wichtige Kapitel bereits bei „Epidemiologie" (Literatur vgl. früher) gestreift und gesehen, daß mit Ende der Fieberzeit der Sporozoitenindex schnell abfällt (vgl. dort die Befunde BENTLEY's, STEPHEN's und CHRISTOPHER's, ZIEMANN's und anderer).

Vgl. auch die interessanten Mitteilungen VAN BREMENS und SWELLENGREBEL's in Niederl.-Indien und von W. F. KING (1921 l. c.) aus dem Mississippi-Delta. SWELLENGREBEL und SWELLENGREBEL DE GRAAFF (1920) sahen bei ihren schönen Untersuchungen in endemischer M.-Gegend im malaiischen Archipel nur 2,6 % von 5613 *An. ludlowi* infiziert, in epidemischen Gegenden aber 20 % von 611.

Die Zahlen schwanken also sehr je nach der Jahreszeit, der An.-Art und der en- oder epidemischen Natur der betr. M.-Gegend.

Alle Autoren berichten, wie viel geringer der Sporozoiten-Index ist gegenüber dem Oozysten-Index. Z. B. W. F. KING (1921) und ROBERTSON. Nach letzterem schwankte 1918 bei Tarent (Süditalien) das Verhältnis zwischen 16 : 1 und 3 : 1,25.

Verhältnis des Anopheles-Infektionsindex zum Parasiten-Index der Bevölkerung.

BENTLEY, C. A. (Paludism N. 2, S. 35, 1911) berichtet aus Bombay, bei einem Pa.-Index der Kinder von über 40 %, bei 827 Mücken von 10 % Infektion der Mägen und 3,5 % mit Sporozoiten. LISTON (zit. nach BENTLEY) fand in Bombay bei einer Anophelesart 25 % Infektion und einen Pa.-Index bei den Eingeborenen von 50 %, STEPHENS und CHRISTOPHERS (Rept. to the Malaria Comm. of the Roy. Soc. London [August 15] 1902 und [March 6] 1902) einen Sporozoitenindex in Mian Mir (Indien) von 4,3 % bei 252 Anophelinen bei einem Pa.-Index der Bevölkerung von 52 %, in

Ennur bei einem Pa.-Index von 54%, einen Sporozoitenindex von 8,6% (bei 96 Moskitos), in Afrika einen Sporozoitenindex von 50%. Über die inneren Zusammenhänge vgl. Schluß von Kap. Epidemiologie.

Zum Schlusse des ganzen Kapitels können wir nur erneut betonen, daß die Bevölkerung einer Gegend, in der die M. nur zeitweise auftritt, weniger relative Giftimmunität erlangt als in einer Gegend, wo die Infektionsmöglichkeit das ganze Jahr hindurch besteht, der Körper also zur Bildung von Schutzstoffen beständig angeregt wird.

Wir können uns daher nicht wundern, daß die Eingeborenen Kameruns, ganz abgesehen von etwaiger Rassenresistenz, mehr relative Giftimmunität besitzen als die Bauern der Maremmen Italiens (bei denen die M. nur zeitweise herrscht), diese wieder mehr als Fremde aus m.-freien Gegenden.

XXIV. Immunität.

A. Angeborene Immunität (Resistenz) gegen Malaria.

Bevor wir in eine weitere Erörterung des Wesens der Immunität treten, sei noch die Frage der angeborenen Immunität, oder nach BUCHNER besser Resistenz, gegen M. kurz gestreift.

In allen Malariazonen gibt es angeblich Leute, welche trotz Mangels an allen Lebensbedürfnissen nicht an M. erkranken. Wir sehen natürlich ab von Leuten, die aus irgendwelchen Gründen (Gerüchen usw.) nicht von An. gestochen werden und deswegen auch nicht an M. erkranken. Letzteres auch von SPENCER (1913) beobachtet.

Ich selbst sah in den Maremmen von Toskana bei Grosseto 1897 einen Aufseher, der in ungemein gefährlicher M.-Gegend angeblich niemals an M. erkrankt war, auch als Kind nicht, was von seinen Angehörigen aufs bestimmteste versichert wurde, und dessen Vater ebenfalls m.-immun gewesen sein soll. Seine beiden Söhne litten häufiger an, wenn auch leichter, Perniziosa. CELLI fand sogar eine Person, die gegen experimentelle M. völlig immun war, und der beträchtliche Mengen von injiziertem T.- und Perniziosablut nichts schadeten.

Der Zweifel ist immerhin berechtigt, ob nicht doch derartige Personen, falls die obigen Angaben überhaupt richtig sind, in frühester Jugend eine M.-Infektion durchgemacht haben, welche ihnen ausnahmsweise einen absoluten Schutz gegen spätere M. verschaffte??

Andererseits zeigen aber auch viele Personen eine individuelle angeborene Resistenz gegen Scharlach, Masern, Pocken usw., während ihre Mitmenschen erkranken, so daß an sich die Annahme einer angeborenen M.-Resistenz nicht widersinnig erschiene.

Die angeborene individuelle Resistenz im Sinne BUCHNER's kann eine absolute sein oder eine relative, indem in letzterem Falle die Resistenz durch besondere Eingriffe, durch Hunger, Durst, abnorme Temperatur usw. schwinden kann.

Wir wissen ja neuerdings durch die Untersuchungen der modernen Serologie, daß die Säfte jedes normalen Körpers, besonders das Blutserum, bakterien- und parasitentötende Körper enthalten. Ob man nun diesen, von BUCHNER Alexine genannten Körpern, welche sehr labil sind und schon bei kurzer Erwärmung des Serums auf 55—60° vernichtet werden, die Schutzwirkung zuschreibt oder den Antikörpern EHRLICH's (Ambozeptor + Komplement), ist für unsere Darstellung zunächst gleichgültig. Vgl. KOLLE-HETSCH Bd. I.

Übertragen wir das eben Gesagte auf die M., so hätten wir bei den Leuten mit angeborener Resistenz eine besonders starke Entwicklung der Alexine im Blute anzunehmen, welche je nach der

Menge derselben absoluten oder relativen Schutz gewähren. Die angeborene absolute Resistenz gegen M. dürfte aber mindestens sehr selten und jedenfalls sehr zweifelhaft sein. Mühlens und Kirschbaum (1924) l. c. konnten bei wiederholter M.-Übertragung bei Paralytikern auch Infektion erzeugen, wenn die 1. und 2. Impfung resultatlos waren.

Alle bisherigen Erfahrungen scheinen unzweifelhaft dahin zu gehen, daß, **wenn überhaupt,** nur eine relative Resistenz von der Mutter auf das Kind und nur für die allererste Zeit übertragen wird, daß also dann der kindliche Organismus die Bildung der Antikörper nach voraufgegangener Infektion selbst übernehmen muß. Wieweit etwa mit der Milch der chronisch m.-kranken Mutter Antikörper auf das Kind übertragen werden, wissen wir noch nicht. Bei anderen Protozoenerkrankungen, wie z. B. bei *Babesia bigemina*, scheinen die jungen Tiere im Falle einer Neuerkrankung besser mit Schutzstoffen versehen zu sein, da sie milder erkranken als neu erkrankende ältere Tiere. Auch nach Reichenow (1917) besitzen die Neger keine eigentlich hereditäre Immunität gegen M.

Von der evtl. angeborenen Resistenz gegen eine Krankheit ist zu trennen die praktisch viel wichtigere erworbene Immunität.

B. Erworbene Immunität.

Diese Frage ist für unsere ganze Auffassung der M. von Bedeutung. Immerhin werden wir allergrößte Vorsicht üben müssen, wenn wir die aus der Bakteriologie gewonnenen Resultate jener Forschung ohne weiteres auf die Malarialehre übertragen wollen.

Eine erworbene Immunität kann entstehen durch Überstehen der Krankheit auf natürlichem oder durch Impfung auf künstlichem Wege. Wir wissen, daß manche Leute, welche an Pocken, Scharlach oder Typhus erkrankten, gegen Neuerkrankungen lange Zeit geschützt bleiben, während andere Krankheiten, wie Influenza, Pneumonie usw., keine Immunität verschaffen. Einzelne Krankheiten, wie Erysipel, geben sogar eine vermehrte Prädisposition für spätere Erkrankungen. Man nahm das letztere früher auch von der M. an.

Wir wissen ferner, daß auch ganz leicht und scheinbar harmlos verlaufende Fälle mancher Infektionskrankheiten, wie z. B. Cholera, Typhus, häufig denselben Schutz gewähren wie schwere Erkrankungen. Bedingt ist die Schutzwirkung bei erworbener Immunität durch die

allgemeine Schutzstoffe des Körpers (Alexine) und die
spezifischen Schutzstoffe. Diese letzteren zerfallen in

1. die Antitoxine, welche die von den spezifischen Krankheitskeimen erzeugten Toxine paralysieren. Die Antitoxine richten sich also nicht gegen die Krankheitserreger selbst, sondern gegen die Produkte der Krankheitserreger.

2. Stoffe, welche die krankheitserregenden Keime direkt angreifen (bei einigen Bakterienkrankheiten die Bakteriolysine).

3. Sog. Enzyme, vgl. später.

Bildung von Antitoxinen.

Zur Erklärung muß ich bezüglich Ehrlich's Seitenkettentheorie auf die Spezialwerke verweisen.

Wie verhält sich nun der Organismus bzgl. Bildung von Antitoxinen bei Malaria? Die Bildung von Malaria-Toxinen haben wir bereits früher (Kapital über „Allgemeine Pathologie der Malaria“) als wahrscheinlich angenommen.

Nach Abrami und Sénevet (1917) bedingt nur die Schizogonie das Auftreten von Antikörpern, ebenso nach Cremonese (1921), weshalb nach letzterem die Pa. auch nur im extraglobulären Stadium durch Antikörper angegriffen würden. (Schreitet die Bildung der Antikörper vorwärts, kommt es zur Spontanheilung, während ihr Aufhören zur Kachexie führt.)

Meines Erachtens kommt es aber, wie die klinische Erfahrung zeigt, gar nicht zur deutlichen Antitoxinbildung, wenigstens nicht bei Neuerkrankungen. Sind etwa keine Rezeptoren da? Theoretisch könnte es, wo keine Rezeptoren für die Toxine da sind, auch nicht zu Antitoxinbildung im Sinne EHRLICH's kommen. Wahrscheinlich aber wimmelt es ja an und für sich von Rezeptoren für die Malariatoxine. Jedoch, es sind gerade die lebenswichtigen Organe, in erster Linie die r. Bl. und die hämopoetischen Organe, von denen die r. Bl. z. T. direkt, als Wirte der Malariapa., z. T. indirekt einem schnellen Tode verfallen. Nach den Ergebnissen der Serumforschung müßte man annehmen, daß nur dann eine Neubildung von Rezeptoren und damit von Antitoxinen möglich ist, wenn durch das Toxin das vitale Zentrum der betreffenden Zellen nicht allzustark geschädigt ist, also keine endgültige Schädigung eintritt. Nur dann ist das Protoplasma fähig, bei fortgesetzter Toxinzufuhr die durch chemische Bindung ausgeschalteten Seitenketten zu ersetzen.

Auch der Mensch und das Meerschweinchen haben nach dem Überstehen eines Tetanusanfalles keine irgend bemerkenswerten Mengen Antitoxine im Blute, weil durch die schwere Schädigung der in Frage kommenden Zellen eine vermehrte Sekretion der Rezeptoren ausgeschlossen ist.

Wenn aber diejenigen Seitenketten, welche die haptophore Toxingruppe binden, nur in den lebenswichtigsten Organen vorhanden sind, und wenn die toxophore Gruppe leicht und nachhaltig die betreffenden Zellen schädigen kann, dann werden solche Zellen nur schwer ihre Rezeptoren ersetzen, bzw. wenig oder gar nicht im Überschuß erzeugen. Das wäre jedoch bei Malaria der Fall, wo das Toxin auf die Blutzellen und die hämopoetischen Organe (einschließlich Endothelzellen) einwirkt. Somit wäre auch der Mangel an Bildung von Antitoxinen bei M. erklärlich.

Malariatoxoide!! Nun sagt die Seitenkettenlehre, daß zur Erzeugung eines Antitoxins die haptophore Gruppe auch allein genügt. Man weiß, daß durch Erwärmen mancher Gifte, z. B. des Diphtheriegiftes, ungiftige Abarten, sog. Toxoide entstehen können, die mit den eigentlichen Toxinen die haptophore Gruppe gemeinsam haben. Man kann mit solchen Toxoiden Antitoxine erzeugen, ohne daß die toxophore Gruppe ihre schädliche Wirkung zu entfalten braucht.

Leider besteht bis jetzt wenig Aussicht, auch Malariatoxoide zu erzeugen, die zur Antitoxinbildung anregen könnten.

Erwärmen des Malariavirus tötet die Pa. sofort und ebenso Zusatz medikamentöser Mittel wie Ch. und seiner Surrogate. RUGE berichtet zwar, bei Methylenblautherapie eine weitere Entwicklung von Quartanapa. bis zur Sporulation nicht gesehen zu haben. Indes haben diese Befunde noch keine weitere Bestätigung gefunden. Andere Mittel, welche das Wachstum der Malariapa. verlangsamen könnten, haben wir aber außer dem Ch. noch nicht. Wenn auch Versuche von ZIEMANN mit künstlich abgeschwächten Piroplasma-canis-Kulturen ev. Aussichten auf eine Schutzimpfung zu eröffnen schienen, liegen die Verhältnisse bei den viel empfindlicheren Malariapa. doch viel ungünstiger, da jede stärkere Erwärmung über 40° schnelles Absterben bedingte. Die toten Parasitenleiber aber bedingen, wie schon die klinische Erfahrung zeigt, keine Schutzwirkung. (Außerdem bedürfen auch meine Versuche mit Piroplasma canis noch der Ergänzung.)

Wenn man unter bestimmten Bedingungen kleine Dosen Ch. gibt und die Pa. also nur abschwächt, nicht tötet, könnte man vom Standpunkte der Seitenkettentheorie aus allerdings hoffen, Toxoide und damit auch Antitoxinbildung zu erzielen. Kleine Ch.-Dosen würden demnach mehr indirekt durch Antitoxinbildung wirken als direkt auf die Parasiten.

Leider scheinen, wie wir sehen werden, kleine Ch.-Dosen oft genug nur zur Reinzüchtung resistenter Pa. zu führen.

Diese Art der Betrachtung würde auch erklären, warum bei Perniziosa, da die toxophore Gruppe der Toxine die Rezeptoren erzeugenden Zellen meist schnell vernichtet, eine genügende Antitoxinbildung nicht zustande kommen kann, wenigstens nicht bei Neuerkrankungen, bei Rezi-

diven erst dann, wenn es zu den langsamer sich entwickelnden Gameten kommt. Bei T. liegen die Verhältnisse annähernd ebenso. Wir würden nun aber auch verstehen, warum gerade bei Q., wo der Parasit sich langsam entwickelt, ohne morphologisch wahrnehmbare, toxische Einflüsse auf die infizierten r. Bl. zu üben, eine gewisse Antitoxinbildung schließlich spontan auftritt. So könnten wir es auch erklären, daß gerade bei Q. Wochen hindurch die Schizonten ihre Entwicklung durchmachen können, ohne eine Spur von Fieber zu erzeugen.

(Jedenfalls scheint das Ch. ev. gut gegen die virulenten Formen zu wirken mit reichlich Ambozeptorengehalt im Blute, dagegen unwirksam zu sein bei Q. wegen des Mangels an Ambozeptoren.)

In Summa, bei der Malaria kommt es, wenn überhaupt, nur allmählich und unter gewissen Voraussetzungen zu einer mehr oder weniger ausgesprochenen relativen Antitoxinbildung oder Giftimmunität. Das Eintreten der Giftimmunität wird, wie Firket mit Recht hervorhebt, außerdem durch Schädlichkeiten des Klimas, Mangel an Komfort usw., verzögert.

Einige Versuche, die etwaige Antitoxinbildung bei M.-Infizierten dadurch zu steigern, daß sie mit Stoffen behandelt wurden, welche die Sekretion der Körperzellen steigern können, z. B. mit Pilokarpin, blieben völlig erfolglos.

Erst wenn es zur relativen Malaria-Giftimmunität gekommen, kann es, wie wir früher sahen, später ganz allmählich auch zu mehr oder weniger ausgesprochener, aber nicht absoluter Parasitenimmunität kommen.[1])

Daß das Überstehen einer bestimmten M.-Infektion weder absolute noch relative Gift- und Pa.-Immunität gegen ein und dieselbe oder irgendeine andere M.-Infektion verleiht, ist eine allen Praktikern schon längst bekannte Tatsache.

Ganz ähnliche Verhältnisse fanden Sergent und Beguet (l. c.) auch bei Hämoproteus-columbae-Infektion algerischer Tauben.

(In diesem Zusammenhange sei des wissenschaftlichen Interesses halber noch erwähnt, daß nach Schüffner in Sumatra mit zunehmendem Alter und fortschreitender Immunisierung auch die Gametenbildung abnehmen soll, was m. W. noch nicht weiter bestätigt ist.)

Parasitolysine.

Außer den Antitoxinen können nun nach der modernen Serumforschung bei erworbener Immunität auch Stoffe erzeugt werden, welche nicht die Toxine, sondern die toxinbildenden Elemente selber angreifen und somit bei bakteriellen Krankheiten zu einem Absterben der Bakterien führen, die spezifischen Bakteriolysine (R. Pfeiffer).

Es sind in dem Bakteriolysin zwei Substanzen enthalten, eine, welche bei 60° haltbar ist und spezifisch schützend wirkt, der Ambozeptor, und eine labile, beim Erhitzen verlorengehende, das Komplement Ehrlich's.

Nur die Komplemente wirken bakterizid. Dieselben verringern sich durch schädigende Einflüsse wie Krankheit, Hunger usw. Der Immunkörper hat nur die Verbindung zwischen dem lytisch wirkenden Komplement und der betreffenden Bakterienart herzustellen.

Können wir nun analog auch von Malaria-Parasitolysinen sprechen? Es ist dabei gleich von vornherein daran zu erinnern, daß gerade bei M. die hämopoetischen Organe, welche sonst die Bildung der Immunkörper Ehrlich's bedingen sollen, eine tiefe Schädigung erleiden, also schon a priori zur Produktion von spezifischen M.-Immunkörpern wenig geeignet erscheinen.

Die nötigen Komplemente können ja zunächst in jedem Serum vorhanden sein, falls nicht durch schwächende Momente irgendwelcher Art die Menge derselben vermindert wird. Wir wissen ja durch Neufeld, daß sowohl beim Tier wie beim Menschen der Komplementgehalt großen Schwankungen unterliegen, ja, z. B. bei

[1]) Vgl. die 100jährige M.-kranken Sdrodowskis und Lindtrops in Aserbeidschan am Kaspischen Meere.

schwerer Sepsis, völlig fehlen kann. (VINCENT und CATHOIRE beobachteten während des M.-Anfalls sogar vorübergehendes Schwinden des Komplementes.) Indes sprechen auch folgende Experimente gegen Bildung von spezifischen M.-Parasitolysinen.

1. Versuch. Das Serum eines seit 3 Tagen von Perniziosa spontan geheilten Negerknaben, in dessen Blut noch pigmenthaltige Leukozyten gefunden wurden, wurde versetzt mit dem defibrinierten Blute eines an Perniziosa neu erkrankten, noch nicht chininisierten Europäers im Verhältnis von 4:1, 4:2, 4:4, 4:6, 4:8, 2:4, 2:6, 2:8. Das betreffende Europäerblut enthielt sehr reichliche Mengen kleiner ringförmiger Perniziosapa.

2. Versuch. Das Serum eines erwachsenen Negers, welcher schon 1900 auf künstliche Impfung mit 2 ccm Perniziosablut nicht reagiert hatte, auch bei wiederholter Untersuchung keine Pa. im lebenden Blut gezeigt hatte, wurde in denselben Verhältnissen mit M.-Blut von einem perniziosakranken Europäer versetzt. Da in Duala überwiegend Perniziosa vorkommt, hatte der immune Neger in seiner Jugend mit allergrößter Wahrscheinlichkeit wenigstens einmal Perniziosainfektion gehabt. Naturgemäß wird man bei solchen Versuchen, um Fehlerquellen zu vermeiden, nur das Blut von Personen verwenden, die an gleichen Infektionen gelitten hatten, bzw. noch leiden.

3. Versuch. Isotonische 0,9%ige Kochsalzlösung wurde in denselben Verhältnissen mit dem Perniziosablute des Europäers gemischt.

Die Versuche fanden statt im hängenden Tropfen, mit Abschluß der Luft durch Vaseline, allerdings, da der Brutapparat nicht funktionierte, nur bei 25—28° C Zimmertemperatur. Dieselben wurden absichtlich nur 6 h fortgesetzt, um bei dem Mangel von Körperbluttemperatur Fehlerquellen auszuschließen.

Von einer spezifischen, parasitolytischen Wirkung der zwei Negerimmunsera auf die Pa. des Europäers war im ROMANOWSKY-ZIEMANN-Präparat jedenfalls **nichts** zu sehen, ebensowenig von einer Wirkung der isotonischen Kochsalzlösung.

Natürlich müßten solche Versuche noch wiederholt werden, besonders bei den am leichtesten zu beeinflussenden Tertianapa. bzw. nach Anreicherung der Pa. (unter Anwendung des BASS'schen Verfahrens, Waschen des M.-Blutes mit physiologischer NaCl-Lösung und unter längerer Einwirkung aktivierten wie nichtaktivierten Serums). PEWNY (1918) will Parasitolysine nachgewiesen haben. Er versetzte Serum von M.-Kranken mit gewaschenen infizierten r. Bl. und will dann nach 2 h im Brutofen eine Verminderung der Pa. erzielt haben. Er befreite ferner auch Pa. durch Zusatz von Essigsäure von den umhüllenden r. Bl., tötete sie durch Phenol ab und ließ ebenfalls Serum von M.-Kranken einwirken. Er will dann ebenfalls degenerative Veränderungen an den abgetöteten Pa. beobachtet haben. M. E. ist es durchaus unzulässig, aus dem letzten Experiment natürliche Schlüsse auf das Vorhandensein von Parasitolysinen zu ziehen. Das alles waren Versuche in vitro.

CELLI stellte ähnliche Experimente in vivo an. Er impfte einer Versuchsperson Tertianablut ein, derselben Person aber auch 135 ccm Blutserum von Malarikern, welches während der fieberfreien Pause gewonnen war und zwar vor und nach der M.-Impfung. Trotz der Serumeinspritzung brach die künstliche Infektion 11 Tage nach der M.-Impfung aus. Auch das Blutserum von geheilten Malarikern vermochte bei experimenteller M.-Impfung nicht gegen die künstliche Infektion zu schützen, obgleich innerhalb von 27 Tagen 150 ccm des betreffenden Serums eingespritzt worden waren. Ebenso führten Versuche mit prophylaktischer Einspritzung von Blutserum, Saft aus Milz, Knochenmark, Lymphdrüsen, Pankreas und Gehirn malariaimmuner Rinder, die bei künstlich mit M.-Blut geimpften Personen gemacht wurden, zu keinem Resultat.

Übrigens wirkte auch der Saft vieler, gegen M. refraktärer Kulizinen, Menschen eingespritzt, nach CELLI nicht prophylaktisch, da gleichzeitig eingespritztes Perniziosablut einen Anfall auslöste. Ebensowenig wirkte Serum von Pferden, die mit Dosen bis 20 g Ch. pro die intravenös geimpft wurden.

Trotzdem können wir annehmen, daß während der Malariainfektion parasitizide Stoffe auftreten, welche ein Absterben der zu reichlich entstehenden Malariapa. bedingen. Sonst müßte ja jede einfache Infektion zu einer ungeheuren Vermehrung der Pa. führen.

In der Tat sieht man zuweilen auch junge Schizonten, die scheinbar noch keine Verschlechterung des Nährbodens in ihrer Wirtszelle bedingt haben, und die doch

schon eine Degeneration zeigen. Solche Fieberformen zeigen auffällig schwache Färbbarkeit und Entwicklung des Plasmas und Chromatins. Nach SCHAUDINN gehören dazu vielleicht auch die von mir beschriebenen jungen Pa. mit mehreren Chromatinbrocken, die sich von dem ursprünglichen Chromatinkern abgebröckelt haben. Ich hatte schon früher erwähnt, daß sich diese Formen einige h. nach ihrem ersten Auftreten nicht mehr nachweisen lassen. (Vgl. Kap. „Parasiten".)

Malariaenzyme bez. Parasitophagen, (D'HÉRELLE'sches Phänomen).

Alles spricht dafür, daß bei Protozoen-Kulturen in der Kulturflüssigkeit Enzyme auftreten, die für die Protozoen selber schädlich sind, wenn man nicht das Nährmedium durch neues ersetzt. Andernfalls sterben auch frisch in die Kultur versetzte Protozoen in den älteren Kulturmedien ab. Ich haben dieses letztere (bereits längst vor D'HÉRELLE) bei Trypanosoma-gambiense-Kulturen nachgewiesen. (Arch. f. Sch.- u. Trop.-Kr. 1914. Beiheft 7.) Wir hätten damit ganz ähnliche Verhältnisse wie in Bakterien-Bouillon-Kulturen.

Im Abschnitt Allgemeine Pathologie haben wir auf Grund der ABDERHALDEN'schen Versuche bereits die Möglichkeit gestreift, daß solche Enzyme (Abwehrfermente) vielleicht auch im Körper des Malarikers selber gebildet werden, nachdem in Form der Pa. körperfremdes Eiweiß parenteral eingeführt worden ist. Nur können wir eine solche Annahme noch nicht beweisen. Siehe auch II. Auflage 1918 und die spätere Annahme A. PLEHN's (Münch. m. Woch. 1919. N. 6/7), daß aus den abgetöteten Pa.-Leibern sich parasitizide Stoffe bildeten. Es wäre nur logisch, auch aus Pa.-Kulturen „Parasitophagen" herzustellen zu versuchen, wie man das bei Bakterienkulturen versuchte (OTTO und WINKLER [1922]). Wir hatten ja auch schon bei den nicht weitergezüchteten Malariapa.-Kulturen eine allmähliche Auflösung der Pa. beobachtet.

Auf Grund aller vorhergehenden Ausführungen müssen wir bedauernd wiederholen, daß wir bei M., im Gegensatz zu gewissen experimentellen Spirochäten- und Trypanosomenerkrankungen eine immunitas sterilisans magna bisher noch nicht kennen. Meist bleiben einige Malariapa. in dem infizierten Organismus zurück, die voraussichtlich auch den Schutzstoffen des Körpers widerstehen. Es kommt dann zur labilen Infektion, wo die Pa. und die Schutzstoffe sich das Gleichgewicht halten, bis eines Tages, bei Schädigung des Organismus, die Pa. wieder die Überhand gewinnen.

Leider scheint es bis jetzt auch unmöglich zu sein, bei M. durch chemische Mittel eine Immunität in demselben Sinne zu erreichen, wie sie EHRLICH und SHIGA durch Einspritzung von Trypanrot bei Mal de Caderaskranken Mäusen erzielen konnten. Diese Mäuse waren für spätere Infektion mit Mal de Caderasparasiten immun geworden. Vgl. auch die Versuche mit BAYER 205 bei Trypanosomen.

Bezüglich Agglutinine, Präzipitine, Opsonine, Hämolysine bei M. vgl. unter Diagnose.

Anaphylaxie (Überempfindlichkeit) bei Malaria?

Bei dem Kapitel „Chinin und Anaphylaxie", „Schwarzwasserfieber" werden wir hierauf noch zurückzukommen haben.

TRAUBE's Erklärung der Immunitätsreaktionen.

Gegenüber den Versuchen EHRLICH's, die Immunitätsprobleme rein chemisch zu erklären, weist TRAUBE auf die Notwendigkeit hin, bei der Erforschung dieser Probleme mehr die Physik der Kolloide zu betrachten.

Wie weit diese Anregung für die M.-Forschung Erfolg haben wird, müssen weitere Untersuchungen lehren. An und für sich scheint es ja naheliegend, unabhängig von den obigen, rein theoretischen Erörterungen, die Abschwächung der

M.-Infektion nach einer Reihe von Anfällen durch Erschöpfung des für ausschließliche Schizontenbildung geeigneten Nährbodens zu erklären. Indes lassen doch eine ganze Reihe von früher ausführlich geschilderten Momenten (insbesondere der Blutveränderungen) die Annahme von toxisch wirkenden Stoffen mit Bildung von Antikörpern gerechtfertigt erscheinen.

XXV. Einfluß der Malaria auf Geburten, Todesfälle und allgemeine Morbidität in einer Malariagegend.

A. Allgemeines über Statistik der Malaria.

In Malariagegenden wie Italien, wo die moderne Prophylaxe z. T. schon das natürliche Bild der Krankheit beeinflußte, sind die statistischen Ergebnisse über den Einfluß der M. auf Morbidität, Mortalität und Geburtenziffer weniger zu gebrauchen als in den Tropen. In den Tropen aber ist die Statistik vielfach noch jammervoll. Eine Ausnahme machen noch am ehesten die älteren englischen Kolonien, besonders Ostindien, neuerdings auch die Deutschen Kolonien Vgl. betr. Statistik der letzteren besonders ITTAMEIER (1923), FELDMANN (1923), ZIEMANN (1923), PEIPER (1920), KÜLZ (1919). Für eine M.-Statistik sind auch Angaben über meteorologische Verhältnisse, Regen, Temperatur usw. unbedingt notwendig. Stets sind die Gründe der angeblichen Todesursachen in den Statistiken mit der durch die Umstände gebotenen Reserve zu verwerten. Für dieselben Gegenden dürfen ferner nur die Zeiträume von mehreren Jahren berücksichtigt werden, und vor allem, man darf nicht Gegenden mit verschiedenen hygienischen Bedingungen, die aber geographisch zu demselben Verwaltungsbezirk gehören, zusammenwerfen.

Nach gesonderter Feststellung der Sterblichkeit der Kinder und der Erwachsenen wird man eine Sterblichkeitskurve über die gesamte Bevölkerung anfertigen können. Auf solche Weise hat man im Punjab die Sterblichkeitskurven für M., Pest, Cholera und Pocken gefunden. In Indien zeigt sich der Anstieg der Pestkurve gewöhnlich in der ersten Hälfte des Jahres, der Cholerakurve vom Juli bis September und der der M. mit großer Regelmäßigkeit von Ende September oder Beginn Oktober. Die Cholerakurve zeigt im Punjab einen kurzen, scharfen Anstieg, die Pockenkurve ist lang ausgezogen, die M.-Kurve in der Form eines abgestumpften Kegels.

Sehr verschieden wirkt die Malaria, je nachdem sie endemisch oder epidemisch auftritt.

Das Indische Zentralkomitee für die Bekämpfung der M. unterscheidet dabei z. B. gesunde Gegenden mit einem Milzindex der Kinder nicht über 10%, eine mäßig endemische M. mit einem Milzindex zwischen 10—25%, eine stark endemische mit einem Milzindex zwischen 25—50% und eine hyperendemische mit über 50%.

Bei endemischer M. wirkt dieselbe ständig auf die Bevölkerung ein: Die letztere gewinnt aber dadurch, wie wir sahen, eine Art relativer Giftimmunität. Bei epidemischer M. kommt es unter Umständen bei einer empfänglichen Bevölkerung zu einer Epidemie, die wie Pest, Cholera, Pocken usw. wirken kann. Einen wichtigen Anhaltspunkt für die Höhe des Einflusses der M. auf die Mortalität kann man in Gegenden mit epidemischer M. finden, wenn man dort die durchschnittliche Mortalität der einzelnen Monate ohne M. feststellt, ferner die durchschnittliche Mortalität während der M.-Monate und dann

die letztere Zahl durch die erste dividiert. Noch deutlicher dürfte die Zahl werden, wenn man nur die Durchschnittsmortalität der einzelnen Monate miteinander vergleicht. Auch dadurch, daß wir den Milzindex in Beziehung zur Mortalität, besonders bei Kindern, bringen, können wir den Einfluß der M. auf die Mortalität feststellen. Wenn z. B. in einer Gegend mit einem allgemeinen Kinder-Milzindex von 30—40% die toten Kinder in 80—90% eine Milzvergrößerung zeigen, wird man annehmen können, daß die chronische M. die höhere Sterblichkeit gerade unter den m.-infizierten Kindern mit bedingte.

Natürlich wird man auch den Einfluß der verschiedenen anderen epidemischen Erkrankungen sowie der meteorologischen und ökonomischen Bedingungen zu berücksichtigen haben.

Nach ähnlichen Gesichtspunkten sind die Kurven bezüglich Morbidität und Geburtenziffer aufzustellen.

Um den Einfluß der endemischen M. auf die Zahl der Todesfälle festzustellen, werden wir die Todesfälle in einer benachbarten gesunden Gegend mit der in einer M.-Gegend vergleichen und dabei die verschiedenen Altersklassen besonders berücksichtigen, also die Kinder unter 1 Jahr, von 2—5, 5—10 Jahren und darüber. Allerdings kann uns auch hierbei nur eine Statistik über einen längeren Zeitraum nützen.

Z. B. ist in Indien in großen Gemeinden, die nicht besonderen Krankheiten unterworfen sind, die Todeskurve während der Kindheit sehr hoch und fällt während der Jugend bis zum erwachsenen Alter schnell ab, um im Greisenalter wiederanzusteigen, aber in geringerem Grade als in der Jugend.

In Gegenden mit chronischer Hungersnot zeigte sich die Todeskurve im ganzen erhöht, ohne die einzelnen Lebensalter besonders zu betreffen.

Bei Pest ist die Kurve durch Beteiligung der Erwachsenen beeinflußt.

Bei epidemischer Malaria ist die Kurve bedeutend höher in der Jugend als in anderen Lebensaltern, besonders zwischen dem 2. und 10. Lebensjahre.

Durch Vergleich mit nichtmalarischen Gegenden, die sonst dieselben Verhältnisse aufweisen, können wir in gleicher Weise auch die Kurven für Morbidität und Geburtenziffer in endemischen M.-Gegenden gewinnen.

Aus den nach ähnlichen Gesichtspunkten aufgestellten Tabellen geht nun folgendes hervor:

B. Todesfälle und Malaria.

Im allgemeinen wird in allen Orten, in denen die M. endemisch herrscht, auch die Mortalität, besonders bei den Kindern, als eine hohe angenommen (vgl. auch Horne), nur daß es, wie schon erwähnt, schwer ist, in unkultivierten Gegenden hierfür im einzelnen Beweise zu schaffen, vgl. meine Bemerkungen über die M. in Duala i. Kamerun, Kap. XXII. Christophers leugnet den direkten Einfluß der endemischen M. auf die Mortalität, während er solchen bei epidemischer M. ebenfalls zugibt. Bezüglich den bösen Einflusses der epidemischen M. auf die Mortalität, besonders die der Kinder, sind aber wohl alle Autoren einig.

Nach dem Bericht des indischen Gouvernements (Indian Medical Journal of Medical Research, 1914, V. 1, N. 4, S. 598) ist die M. als Geißel der Bevölkerung noch gefährlicher als die Pest und die Cholera (vgl. untenstehende Tabelle). Wenn auch unter dem Begriff „Fieber“ manche Fieber nichtmalarischer Natur verzeichnet sind, so dürfte es sich doch in mindestens 20—25% der Fälle

um M. gehandelt haben, da die wichtigsten Volkskrankheiten wie Cholera, Pocken, Dysenterie und Diarrhöe, sowie Pest, noch besonders zahlenmäßig nachgewiesen sind.

Nach CHRISTOPHERS betrug im Punjab die Mortalität im ganzen monatlich etwa 50000, im Oktober und November des Malariajahres 1908 sogar 307316. (In Palwal stieg die Mortalität im Jahre 1908 sogar bis zu 420‰ und in Bhera auf 493‰. Hauptsächlich waren die Kinder betroffen. In manchen Gegenden stieg die Mortalität auf das 17fache des jährlichen Durchschnitts.

Nach FREY war in Niederbengalen die M.-Mortalität am geringsten im Juli, am höchsten im November und Dezember, also zwei Monate, nachdem die M.-Morbidität den höchsten Gipfel erreicht.

Nur BENTLEY scheint in Bengalen weniger die M. als die Verarmung des Bodens, Störungen in den Berieselungskanälen usw., für erhöhte Mortalität verantwortlich zu machen. Eine erhöhte Kindermortalität aber sah BENTLEY 1908 in Bombay ebenfalls. Vgl. auch „Epidemiologie".

1914 kamen im Punjab nach LANE infolge von Fiebern, die meist der M. zuzuschieben waren, 345471 Fälle vor, entsprechend 17,86 pro Tausend, 1916 dagegen 376033 entsprechend 19,44 pro Tausend. (Report Punjab Malaria-Bureau 1917).

Der Einfluß der M. auf die Todesfälle ergibt sich auch aus folgender Tabelle KENRICK's, in der die Zahl der Todesfälle pro mille berechnet ist, unter besonderem Hinweis auf den Milzindex.

Zahl der Todesfälle auf 1000	1908	1909	1910
34 gesunde Ortschaften, Bevölkerung 18064, Milzindex 4%	24	22	33
33 hyperendemische Ortschaften, Bevölkerung 10825, Milzindex 80%	38	32	44
3 hochendemische Ortschaften, Bevölkerung 5022, Milzindex 36%	29	28	40

KENRICK nimmt an, daß die M. in hyperendemischen Gegenden in den Zentralprovinzen Indiens die Mortalität um 10—15‰ erhöht. Auch nach KENRICK kommen infolge von hochgradiger M. die wenigsten Todesfälle im Juli vor, die meisten am Ende der Regenzeit und während des kalten Wetters. Besonders betroffen waren die Kinder im Alter zwischen 2 und 3 Jahren.

Nach ROSS beträgt in Indien allein die jährliche M.-Mortalität 1300000. Es kommt noch hinzu, daß die M. als Komplikation anderer Krankheiten die Behandlung der letzteren erschwert und jedenfalls ungeheuere Verluste durch Ausfall von Arbeitstagen bedingt.

Interessant ist in diesem Zusammenhange ein allgemeiner Überblick über die

Kindersterblichkeit in Indien. (Ind. Jo. Med. Res., 1914, Vol. 1, N. 4.)

Die Ursachen der Kindersterblichkeit in Indien beruhten nach dem betreffenden Bericht auf:

1. den direkten Wirkungen der Malaria auf das Kind, sowie den indirekten Wirkungen auf das Kind durch Erkrankung der Mutter.
2. den Wirkungen anderer Erkrankungen.
3. Erkrankungen, beruhend auf der Unwissenheit der Mutter bezüglich Nahrung und Fürsorge für das Kind,
4. frühe Heiraten.

C. Geburten und Malaria.

Ganz allgemein zeigte sich in Indien in M.-Gegenden nur eine sehr schwache Vermehrung durch Geburten, in manchen sogar eine Verminderung, während in nichtmalarischen Gegenden eine deutliche Vermehrung eintrat. Der Einfluß wird sich in den Gegenden, in denen Syphilis nicht vorkommt, durch die Zahl der Fehl- und Frühgeburten zeigen.

1. Einfluß der endemischen Malaria auf die Geburten in Indien.

Endemische M. soll nach Kenrick keinen Einfluß auf die jährliche Geburtenkurve haben, indem sich die Geburtenzahl in hochendemischen Jahren in den Zentralprovinzen Indiens ebenso hoch erwies als in den gesunden Gegenden. Indes soll ein deutlicher Einfluß der endemischen M. auf die monatliche Verteilung der Geburten bemerkbar sein.

Folgende Tabelle zeigt vergleichend die Geburtenzahl während dreier Jahre in einer hyperendemischen und einer gesunden Gegend.

	Milzindexzahl 1908	Geburtenzahl 1908	Geburtenzahl 1909	Geburtenzahl 1910
34 gesunde Ortschaften, Bevölkerung 18054	4%	43	49	45
33 hyperendemische Ortschaften, Bevölkerung 10825	80%	44	42	48

Ob aber diese Zahlen Kenrick's nicht durch vergleichende Untersuchungen an anderen Stellen noch ein anderes Aussehen erhalten werden, wäre noch zu untersuchen. In gesunden Gegenden zeigte sich in Indien bei jahrelanger Beobachtung, daß die Geburtenzahl am niedrigsten in den Anfangsmonaten des Jahres ist und am größten in den Herbstmonaten, besonders im Oktober und November. Der Grund sollte darin zu finden sein, daß der Beginn des Jahres in Indien der gesündeste ist und die Periode der Ernte darstellt, wo die ökonomischen Bedingungen der Bevölkerung am günstigsten liegen, während sich in endemischen M.-Gegenden im Beginn des Jahres, besonders von Dezember bis März, der Einfluß der Witterung bei der chronisch infizierten Bevölkerung zeigte, wodurch es zu zeitweiliger, relativer Sterilität kommt, so daß sich die Geburtenkurve um 3 Monate verschiebt.

2. Einfluß der epidemischen Malaria auf die Geburten in Indien.

Nach Kenrick und ähnlichen Beobachtungen Horne's folgt auf eine schwerere M.-Epidemie 9 Monate später eine Verminderung der Geburten, die ihren Höhepunkt 9 Monate, nachdem die Epidemie ebenfalls ihr Maximum erreicht hat, erlangte. Der Grund ist der, daß die M. die Zahl der Konzeptionen verminderte, die der Aborte und Frühgeburten vermehrte. Da nun die M.-Zeit in Indien von August bis Oktober dauert, können dadurch die Konzeptionen des Juni und Juli unwirksam, die von August bis Oktober verhütet werden. Man könnte also annehmen, daß erst am Ende der M.-Zeit die Konzeptionen beginnen, so daß eine hohe Geburtenziffer von Oktober bis Dezember des nächsten Jahres die Folge sein würde.

Indes kompliziert sich die Frage durch lokale Bedingungen, besonders auch in ökonomischer Beziehung ganz außerordentlich, so daß es nicht leicht ist, allgemeine Gesetze herzuleiten. Jedenfalls ist noch sehr viel Spezialarbeit hierbei notwendig. Zweifellos spielen auch religiöse Sitten und Gebräuche in dieser Frage eine Rolle. Man findet z. B. durchaus nicht selten, daß nur bestimmte Monate für das Eingehen von Ehen beliebt sind.

Bezüglich der in den Deutschen Kolonien festgestellten Einflüsse der M. auf Morbidität, Mortalität, Geburten und Kindersterb-

lichkeit sei erneut auf die Arbeiten Ittameier's (1923), Feldmann's (1923), Külz (1919), Ziemann's (1923), Peiper's (1920) verwiesen.[1])

D. Einfluß der Malaria auf Morbidität und Mortalität in den anderen Ländern.

Die früheren furchtbaren Verluste durch M. haben wir bereits mehrfach gestreift. So berichtet Harding z. B., daß in den Jahren 1823 und 1824 an der Goldküste in Westafrika von 42 englischen Soldatenfrauen und 67 Soldatenkindern 29 bzw. 41 starben, während 27 nach England zurückgingen und von 131 Mann, die 1824 landeten, fast alle nach wenigen Monaten dahingerafft wurden.

Man darf wohl nicht fehlgehen, wenn man diese grausigen Resultate größtenteils mit auf die Wirkung der M. zurückführt. (Vgl. auch J. Thézé, 1916.)

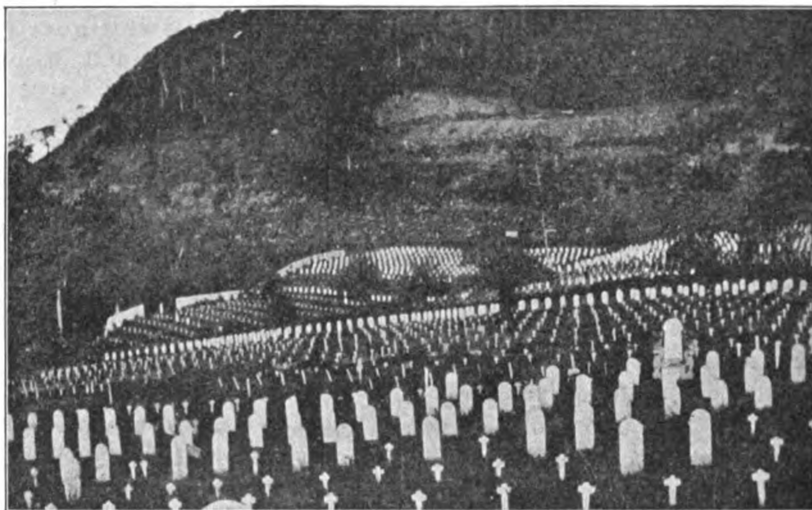
Ein erschütterndes Bild gewährt Fig. 106 betreffend die Opfer des Panamakanalbaues vor den hygienischen Großtaten der Amerikaner, wenn hier auch das Gelbfieber der M. scharfe Konkurrenz machte. (Vgl. noch weiter unten.)

Es ist unmöglich, hier auch nur zum kleinsten Teile alle Angaben aus der Literatur über die traurige Bedeutung der M. bezüglich Morbidität und Mortalität wiederzugeben.

Europa.

Nach Celli forderte die M. in Italien vor 1902 jährlich 15000 Menschen, so daß, wenn man in wirtschaftlicher Beziehung einen Menschen gleich 2000 Lire rechnet, dadurch allein für 30 Millionen Lire Schaden entstand. Celli sagt ferner, daß man bis dahin in Italien durchschnittlich in einem Jahre mit 750000 M.-Erkrankungen rechnen konnte, was natürlich einen ungeheuren Ausfall an

Fig. 106.



Ancon/Panama. Friedhof. Gräber der Französischen Opfer.

Arbeitstagen und damit auch an Kapital bedingte. In Italien würden wegen der M. noch 600000 Hekt. nicht bewirtschaftet. Vgl. für die neuere Zeit Atti della società per gli studi della malaria und betr. Griechenland die Arbeiten von Savas und Cardamatis.

---

[1]) Nach einer Zusammenstellung Steudel's (1924) soll in dem Hochlande Dschang (Kamerun) die M.-Mortalität auf 60% aller dort geborenen Kinder geschätzt werden. Ich selber hatte dort s. Z. (1909) nur vereinzelt M. feststellen können.

Nach Unterberger litten in Rußland vor dem Weltkriege jährlich über 3000000 Menschen an M. Im Kaukasus und in der Gegend des Schwarzen Meeres kommen nach U. 50% aller Erkrankungen auf die M. Dieselbe führt dort auch angeblich öfter zu Sterilität und häufig zu Aborten.

Vgl. auch neueste Lit. Kap. III betr. Rußland.

Asien.

In Kleinasien sei bezüglich des Einflusses der M. auf die Kindermortalität, vor allem auf die schöne Arbeit von Rodenwaldt und Zeiss (Kap. II) verwiesen.

In Formosa kam nach Mine in der japanischen Armee vom März bis Dezember 1895 eine M.-Morbidität von 21480 Fällen (1097, 83‰) vor und 600 Sterbefälle (30,87‰), in Singapore nach O'Connell im Jahre 1911 eine M.-Mortalität von 85,98‰.

Nach dem Medizinalbericht über die Straits Settlements 1912 entfielen dort auf eine Bevölkerung von 728635 Menschen 4303 Todesfälle an M.

Auch in Niederländisch Indien (in Welterreden und Batavia) nahm nach van Bremen s. Z. die M.-Mortalität in den M.-Monaten Juli-September zu. Dagegen war in Mandailing (Sumatra) nach Schüffner (1919), Geneeskund. Tijdschr. v. Nederl. Ind., die Geburtenziffer durch M. nicht vermindert. (Vgl. oben unsere Bemerk. über endemische M. in Kap. 13 und Christophers.)

Auf den Philippinen betrug die M.-Mortalität nach dem Bericht von 1913 die Summe von 25000 Fällen im Jahre und 100000 Erkrankungen. Nach Musgrave, Walker usw. war auf der Insel Mindora die Hälfte der Mortalität dort durch M. bedingt.

Amerika.

In den Südstaaten kamen nach dem Bericht der Southern Medical Association (Southern Med. Jl. April 1913) jährlich 5636 Todesfälle infolge von M. vor und 563000 Erkrankungen daran. Der finanzielle Verlust betrug 16868000 Dollar, also erschreckende Ziffern.

Nach von Ezdorf bedingte die M. allein in Alabama 1910/11/12 noch etwa ⅓ aller Todesfälle bei den Kindern (in den letzten Jahren erhebliche Besserung), in Britisch Guiana ¾ der vorzeitigen Invalidisierungen.

Im Osten Cubas fand N. Nedergaard (1921) nahezu 50% der Morbidität bedingt durch M.

Am Panamakanal entfielen vom Juli 1904 bis September 1910 auf 83000 Aufnahmen des Ancon-Hospitals noch fast 50% auf M. Erst 1912 sank die Mortalität infolge von M. und Schwarzwasserfieber pro 1000 auf 0,31. Noch 1911 kamen auf die M. $^1/_8$ aller Todesfälle, 1912 nur noch $^1/_{16}$. Vgl. auch unter Prophylaxe, woselbst auch die Angaben bis zur Gegenwart sich finden.

In Venezuela und Kuba veranlaßt nach Guiteras (1916) die M. die meisten Todesfälle.

Afrika.

In Afrika ist die M.-Morbidität immer noch ungeheuerlich, wenn auch die Mortalität durch die moderne Therapie und Prophylaxe überall stark gesunken ist. Vgl. die Jahresberichte der Kolonialmächte. Vgl. Gouzien (1920) u. A. Leger (1919 u. 1920) betr. M.-Index in franz. Kolonien.

Literatur über Beziehungen der Malaria zu den einzelnen Rassen. Immunität. Malariaindex u. Kapitel XXV.; vgl. auch Epidemiologie u. Mücken.

1917 Abrami, P. & Sénevet, G., Recherches sur la pathogénie du paludisme à Plasmodium falciparum. Rôle de l'immunité. La réaction schizontolytique. Mécanisme des rechutes. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpit. de Paris. V. 33. N. 9.

1911 Adie, J. R., Infection among troops and native children at Delhi. Paludism. N. 3.

1913 Bentley, C. A., A new conception regarding malaria. Proc. of the III. Meeting. Simla.

1919 Bentmann, Über die Malaria im Taurus (Kleinasien). D. m. W. N. 25.

1913 Blanchard, R. u. Langeron, M., Nouvelles recherches sur le paludisme des macaques. Arch. de Parasitol. T. 15. N. 4.

1909 Bouffard, Prophylaxie du Paludisme chez l'Européen dans le Haut-Sénégal et Niger. Société de Pathologie exotique.

1910 BOWMAN, F. B., The incidence and complications of malaria in the Philippine islands with special reference to its treatment with Arsenophenylglycin. Philippine J. of Sc. B. 5. N. 3.
1923 VAN DEN BRANDEN, F. & VAN HOOF, L., Index de paludisme et essai de prophylaxie quinique de la Malaria à Léopoldville. Ann. Soc. Belge de Med. Trop. Brussels. Vol. 3. N. 1.
1919 VAN BREEMEN, M. L., Malaria in Weltevreden und Batavia. Meded. v. d. Burgerl. Geneesk. Dienst in Nederl.-Indië. N. 2.
1913 BRÜNN, W. und GOLDBERG, Das Zisternenproblem bei d. Bekämpfung d. Malaria i. Jerusalem. B. klin. W. V. 30. N. 14.
1913 BYRD, angeführt von HENSON, Malaria, Etiology, Pathology, Diagnosis, Prophylaxis and Treatment. St. Louis. S. 123.
1911 CATHOIRE, E., Baisse du pouvoir alexique du sérum dans l'accès paludéen. C. r. soc. biol. T. 69.
1913 VON CELEBRINI, EMIL, Malariabekämpfung im österreichischen Küstenlande. Das österreichische Sanitätswesen. 27. Nov. V. 25. N. 48.
1900 CELLI, A., Über Immunität gegen Malariainfektion. Zentralbl. f. Bakt. B. 24. N. 3.
1901 Derselbe, Nochmals über Immunität gegen Malariainfektion. Zentralbl. f. Bakt. usw.
1913 Derselbe, La Malaria in Italia durante il 1911. Ann. d'Igiene speriment. B. 23. S. 1.
1900 CHRISTOPHERS, S. R. and STEPHENS, J. W., The Natives as the Prime Agent in the Malarial Infection of Europeans. Further Reports to the Malaria Committee.
1911 CHRISTOPHERS, S. R., Malariometry. Observations upon graphs of the spleen rate and the average spleen. Paludism. N. 3.
1911 Derselbe, Epidemic malaria of the Punjab, with a note on a method of predicting epidemic years. Paludism being the Transact. of the Committee for the Study of malaria in India.
1912 O'CONNELL, MATHEW D., The meteorology of malaria. Journ. of trop. med. a. hyg. 15. N. 2.
1921 CREMONESE, GUIDO, Der Mechanismus des Malariafiebers. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. H. 3.
1906 DUTTON, J. and TODD, J., Rapport 1903—05 sur la Prophylaxie de la Malaria dans les Principaux postes de l'état indépendant du Congo. Liverpool School of Trop. Med.
1914 VON EZDORF, R. H., Malarial Fevers in the United States. U. S. Public Health Rep. 10/4. N. 15.
1914 Derselbe, Prevalence and Geographic Distribution in Alabama. Ebenda. 1. Mai. V. 29. N. 18.
1923 FELDMANN, Abhandlungen aus d. Gebiet d. Auslandskunde. Hamburg. B. 1.
1919 FERMI, CL., La lotta contro la Malaria. Roma.
1912 FRY, A. B., First Report on Malaria in Bengal. Calcutta: Bengal Secretariat Book Depot.
1913 FÜLLEBORN, F., Über eine Studienreise nach Panama, Westindien usw. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. Beih. 7.
1914 GILL, C. A., Note on the Value of the Parasite-Rate in the Measurement of Malaria. Indian Jl. Med. Research. S. 18—22.
1915 Derselbe, Report on Malaria in the Punjab. With Special Reference to its Prevalence amongst School Children. Lahore: Punjab.
1920 GOUZIEN, T. et LEGER, M., L'index endémique palustre dans les colonies françaises. Bull. méd. Jg. 34. N. 38.
1916 GUITERAS, J., Insect Borne Diseases in Pan-Amerika. Vortrag gehalten zu Washington.
1913 GUTHRIE, J. BIRNEY, The effect of drainage on health in the city of New-Orleans; a statistical study. Journ. Trop. Med. Hyg. 1. Mai.
1923 HAUER, A., Der ostafrikanische Feldzug i. trop.-hyg. Beziehung. Raabe. Berlin-Charlottenburg. Dresselstr. 3/4.
1913 HERMS, W. B., Malaria: Cause and Control. New York. The Macmillan Company.
1913 HORNE, J. H., Malaria in the Madras Presidency. Notes on the Statistics of the Past 10 Years. Proceedings of the Third Meeting etc. Nov. 1912. Simla.
1923 ITTAMEIER, Abhandlungen aus d. Gebiet d. Auslandskunde. Hamburg. B. 1.
1912 Jamaica. Annual Report of the Malaria Commission for the Year ended 31st March, 1912.
1913 JAMES, S. P. u. GUNASEKARA, Report on Malaria at the Port of Talaimannar.
1911 KENRICK, W. H., The effect of endemic malaria upon the birth and Death rate. Paludism.
1913 Derselbe, Malaria in India and the Birth and Death-Rate. Lancet. 23. Jan.
1913 Derselbe, Malaria and Colour. Indian Med. Gaz. Dezember. V. 48. N. 12. S. 473.
1921 KING, W. V., Natural malaria infection in anopheles mosquitoes. Am. jo. trop. med. N. 1.

1919 Külz, L., Zur Biologie und Pathologie des Nachwuchses bei den Naturvölkern der deutschen Schutzgebiete. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. B. 20. Beih. 3.

1918 Lacaze, H., L'étude des réservoies de virus malariques indigènes en Macédoine. Bull. de Path. exot. N. 8.

1915 Lane, D. T., Report on Malaria in the Punjab during the Year 1914 usw. Lahore Govt.

1913 Leger, Marcel, Le paludisme en Corse. Ann. de l'inst. Pasteur. B. 27. N. 9.
Derselbe, La deuxième campagne antipaludique en Corse (1913). Ebenda. S. 143.

1922 Leger, M. & Baury, A., Index du paludisme à Dakar en saison fraîche. Ebenda. N. 6.

1923 Leger, M. & Nogue, M., Le paludisme chez les Noirs adultes de l'Ouest-Afiicain. Étude parasitologique et clinique. Bull. Soc. Path. Exot. V. 16. N. 4.

1908 Liston, W. Glen, The Present Epidemie of Malaria in the Port of Bombay. Journal of the Bombay Natural History Society. Vol. 18. Nov.

1913 Malouvrier, Une épidémie de paludisme au Tonkin. Bull. de la Soc. de Pathol. Exot. N. 10.

1905 Mayer, M., Experimentelle Beiträge zur Trypanosomainfektion. Ztschr. f. exp. Path. u. Ther.

1906 Le Moal, Étude sur les Moustiques en Afrique occidentale française. Ann. d'hyg. et de méd. trop.

1912 Moldovan, J., Über d. Immunitätsverhältnisse bei d. Vogelmalaria. Ztrbl. f. B. B. 66. H. 1.

1921 Nedergaard, N., Malaria in Eastern Cuba. Amer. Jl. of Trop. Med. V. I. N. 6.

1919 Oesterlin, E., Erfahrungen in einem Malariaambulatorium in Durazzo. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. H. 4.

1921 Otto und Munter, Zum d'Hérelle'schen Phänomen. D. m. W. N. 52.

1922 Otto, R. u. Winkler, W. F., Über d. Natur d. d'Hérelle'schen Bakteriophagen. Ebd. N. 12.

1902 Panse, O., Die Malaria unter den Eingeborenen in Tanga. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. N. 12.

1920 Peiper, O., Der Bevölkerungsrückgang in d. trop. Kolonien Afrikas u. d. Südsee usw. Veröffentlichungen aus d. Gebiete d. Mediz.-Verwaltung. B. XI. H. 7.

1911 Perry, E. L., Malaria in the Jeypore hill tract and adjoining coast land. Paludism. N. 3.

1911 Derselbe, The relation of the endemic index etc. Paludisme. N. 3. S. 38.

1914 Perry, E. L., Recent Additions to our Knowledge of Malaria in the Punjab. Brit. M. Assoc. Simla.

1918 Pewny, Über Parasitolysine bei Malaria. W. kl. W. N. 8.

1899 Plehn, A., Über Tropenanämie und ihre Beziehungen zur latenten und manifesten Malariainfektion. D. m. W. N. 28—30.

1901 Derselbe, Weiteres über Malaria-Immunität und Latenzperiode. Gust. Fischer, Jena.

1902 Derselbe, Die Malaria der afrikanischen Negerbevölkerung, besonders mit Bezug auf die Immunitätsfrage. Jena, Gustav Fischer.

1903 Derselbe, Die akuten Infektionskrankheiten bei den Negern der äquatorialen Küsten Westafrikas. Eine vergl. Studie. Virch. Arch. B. 174. Supplem.

1906 Derselbe, Über Malaria-Immunität. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. N. 2.
Weitere Lit. vgl. in anderen Kapiteln.

1910 Prout, W. T., Malaria. Rep. of the 21. exped. Liverpool school trop. med. Jamaica. 1908—1909. Ann. trop. med. parasit. V. 3.

1918 Regendanz, P., Beitrag z. Kenntnis d. Malaria in Rumänien. Arch. f. Sch.-u. Trop.-Hyg. N. 3.

1917 Reichenow, E., Sobre el problema de la immunidad de los negros contra el paludismo. Bol. Inst. Nac. Higiene de Alfonso XIII. V. 13. N. 49.

1911 Robertson, J. C., An inquiry into malaria in Nagina. Paludism. N. 2.

1914 Ross, R., The Huxley Lecture on Recent Advances in Science and their Bearing on Medicine and Surgery. Malaria and the Transmission of Diseases. Lancet. Nov. S. 1079.

1914 Ross, R., Christophers, S. R. und Perry, E. L., The Spleen Rate in London School Children. Indian Jl. Med. Research. Jan. V. 1. N. 3.

1918 Rousseau, Recherches sur l'endémie paludéenne à Douala (Camerun) en 1917. Bull. Soc. exot. B. 11. S. 287.

1913 Sarkar, Sarosi Lal, Investigations into the Incidence of Malaria in the Town of Arambagh, Hooghly District. Indian Med. Gaz. Sept. V. 48. N. 9.

1907 Savas, Const., Le paludisme en Grèce. Soc. stud. malaria. V. 8.

1910 Derselbe, De la fréquence du paludisme et des marais en Grèce et en Crète. Malaria. H. 3.

1895 VAN DER SCHEER, Über tropische Malaria. Aus dem pathol. Inst. von EIJKMAN, Weltevreden (Batavia). Virch. Arch. B. 139.
1900 Derselbe, Immunität nach Malaria. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 28. Juli.
1913 SCHILLING, CL., Immunität bei Protozoeninfektionen. Handbuch d. pathogenen Mikroorganismen (von W. KOLLE u. A. v. WASSERMANN). B. VII. S. 565. 2. Aufl. Jena.
1913 SCHINGAREWA, La lutte contre la fièvre paludéenne (malaria) dans l'arrondissement de Now-Onzéusk (Samara). Ref. i. Malaria e Malattie dei paesi caldi. Fasc. 2.
1919 SCHÜFFNER, W., Twee onderwerpen uit de Malariaepidemiologie. Meded. Burgerlyk. geneesk. Dienst. Nederl.-Indië. Pt. 9.
1922 SEIDELIN, H., Note sur le paludisme chez les Noires. Ann. Soc. Belge de Med. trop. N. 2—3.
1922 SERGENT, EDM. u. ET., PARROT, L. & DONATIEN, A., La prophylaxie du paludisme en Corse. Archives des Instituts Pasteur de l'Afrique du Nord. B. 2. N. 1.
1898 SMITH, F., Malaria; immunity: absence of negro immunity; etc. Brit. med. Journ. Dez. 17.
1911 SOREL, Le paludisme à la côte d'Ivoire. Bull. de la Soc. Path. Exot. 4. N. 2. S. 108.
1900 STEPHENS, J. W. W. and CHRISTOPHERS, S. R., The Malarial Infection of Native Children. Royal Society. Reports to the Malaria Committee. Third Series.
1924 STEUDEL, E., Aus dem Jahresbericht 1912/13 der tropischen deutschen Schutzgebiete. Beih. 1 zum Arch. f. Schiffs- u. Trop. Hyg.
1913 Strait Settlements. Return of Malarial Fever, Blackwater Fever, Yellow Fever, Filariasis and Dengue during the year from 1st January to 31. Dezember 1912.
1920 SWELLENGREBEL, N. H., Malariaforschung in Niederl. Indien. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. Jg. 64. 2. Hälfte. N. 9.
1920 SWELLENGREBEL, N. H. and S. M. H. SWELLENGREBEL DE GRAAFF, Studies on the various types of malarial infection and the effect of quinine treatment thereon among the native population of the malay archipelago. Ann. of trop. med. a. parasitol. B. 14. N. 1.
1905 SYKES, W., Negro Immunity and Yellow Fever. Brit. med. Journ. 18. März.
TAKASU, K., Blutunters. bei d. japan. Kindern. Arch. f. Kinderheilk. V. 39. H. 4/6.
1916 THÉZÉ, J., Pathologie de la Guyane française (Paludisme, Fièvres continues etc.). Bull. Soc. pathol. exot. 1916. V. 9. N. 6 u. 7.
1912 TRAUBE, J., Über Immunität und Anaphylaxie. M. m. W. N. 39.
1910 TRINCAS, G., Il valore dell' indice splenomegalico nell' epidemiologia della malaria. Policlinico, Sez. prat. Fasc. 25.
1913 UNTERBERGER, S., Über Malariabekämpfung. Petersburg. Med. Zeitschr. V. 38. N. 18.
1911 VINCENT, H., Note sur les variations du complément dans l'accès palustre. C. r. soc. biol. T. 69.
1923 WALRAVENS, P., Index endémique du paludisme à Elisabethville. Ann. Soc. Belge de Méd. Trop. Brussels. V. 3, N. 1.
1913 WATSON, M., Mosquito reduction and the consequent eradiction of malaria. Transact. of the Soc. of Trop. Med. a. Hyg. V. 7. N. 2.
1914 ZIEMANN, Über einen Versuch d. Trypanosomen(gambiense)züchtung u. aktiver Immunisierung b. Tryp.-Infektion d. Ratten u. Meerschweinchen. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. Beih. 7.
1923 Derselbe, Beitrag z. Bevölkerungsfrage der farbigen Rassen. Metron. N. 1. Padua.

XXVI. Diagnose der Malaria.

Die Diagnose der M. stützt sich in erster Linie auf den mikroskopischen, dann auf den klinischen Befund. Wir werden außerdem noch einige Methoden, welche die Diagnose unterstützen, bzw. sichern können, kennen lernen.

A. Diagnose der aktiven Malaria.

1. Durch Fund von Parasiten.

Das Auffinden einiger wohlcharakterisierter und nach der ROMANOWSKY-ZIEMANN'schen oder einer anderen guten Methode gefärbten Malariapa. im Blute läßt

sofort die Natur der Krankheit erkennen. Sicherheitshalber soll man sich aber auf einen einzigen Befund, wenn es sich nicht gerade um ganz zweifellose Pa., z. B. Tertianapa., mit SCHÜFFNER'scher Tüpfelung oder Halbmonde usw. handelt, nicht allzusehr verlassen. ROBERT KOCH sagte mir gerade in bezug hierauf mit Recht: „Einmal ist keinmal."

Ist der Befund selbst bei Anwendung der Methode des dicken Tropfens, bzw. der Methode nach HEGLER usw. negativ, müssen wir bei jeder gemutmaßten Infektion die Untersuchungen in Abständen von mehreren h wiederholen.

Bei Perniziosa kann, wie schon erwähnt, besonders im Beginn des Fiebers der Befund ein völlig negativer sein, namentlich bei Prophylaktikern. Wenn aber MINE in Formosa von 36%, KÜLZ in Kamerun und Togo von 20% negativer Befunde berichtet, so ist das doch wohl auf die Nichtausnutzung der „Tropfen-Methode" zurückzuführen.

Jedenfalls sind Fälle, wie der von E. OESTERLIN beschriebene, wo bei einem Mann mit schwerer Kachexie und Milztumor trotz hoher Ch.-Dosen, das Fieber erst nach endovenösen Injektionen nach dem 8. Tage auf die Norm zurückging und erst am 26. Tage Malariapa. festgestellt wurden, zu den größten Ausnahmen zu zählen.

Immerhin sah HEHIR (1920) in Burma in einem Falle die Pa. erst am 8., in zweien am 7. bzw. 5. und 6., in vier am 5. Tage, in elf am 4., in 43 am 3. und in 127 erst am 2. Tage. (?)

Derselbe Autor setzte 60—80% der Fieber unbekannter Herkunft durch richtige Blutuntersuchung auf 10% herab. Vgl. auch FENDEL (1921).

Zu diagnostischen Zwecken, besonders für Massenuntersuchungen, färbe man die Blutpräparate unter allen Umständen, da die kleinsten Formen der Perniziosa- und Tertianapa., ungefärbt, auch dem geübtesten Blicke entgehen können.

Es ist nur aus prinzipiellen Gründen immer wieder zu fordern, daß man sich gewöhnen muß, für wissenschaftliche Zwecke das zu untersuchende Blut auch im lebenden Präparat zu untersuchen und seine Befunde dann durch das gefärbte Präparat zu kontrollieren.

Aus dem Blutbefunde erfahren wir:

1. ob Malaria vorliegt,
2. welche Art vorliegt, T., Q. oder Perniziosa,
3. ob ein Rückfall oder eine Neuerkrankung vorhanden ist. Für die Rezidive ist das Auftreten von Gametozyten charakteristisch (letzteres von NOCHT bestritten),
4. wann voraussichtlich der Anfall zu erwarten ist.

In zweifelhaften Fällen spricht das gleichzeitige Vorkommen von Basophilie und Polychromatophilie für das Bestehen eines Rezidivs.

Auf die Notwendigkeit der Blutuntersuchung bei chirurgischen Operationen m.-verdächtiger Fälle sei noch ganz besonders verwiesen, auch bei Kreißenden. Vgl. spez. die Befunde CLARK's in Kap. XIX.

Über die Differentialdiagnose der einzelnen Pa., besonders der Jugendformen, vgl. Spezielle Morphologie und Biologie der Malariapa.

2. Durch Fund von Malaria-Pigment (Hämatin!)

Vgl. Abschnitt „Pigment" in allgemeiner Pathologie und pathologischer Anatomie.

Die Anwesenheit von pigmenthaltigen Monozyten im peripheren Blute spricht für M. Man findet sie besonders im Fieberabfalle, besonders anscheinend bei endemischer M. der Eingeborenen.

Vor Verwechslung mit Verunreinigungen oder mit Granulationen der Leukozyten schützt die Untersuchung mit dem Polarisationsapparat, da nach der schönen Entdeckung von SCHAUDINN das Pigment der Malariapa. doppelbrechend ist.

Bei gekreuzten Nikols leuchtet das M.-Pigment prachtvoll aus dem vollkommen dunklen Leukozytenleibe hervor. Man kann mit dem Zeichenapparat auf diese Weise reine Pigmentbilder

entwerfen, wenn man mit weißer Tusche auf schwarzem Papier die Umrisse der Pigmentkörner nachzieht. Natürlich muß man stärkste künstliche Beleuchtung für das Mikroskop verwenden und selbst im Dunkeln sitzen. Freies Pigment dürfte im Plasma des Blutes mikroskopisch sich nicht ohne weiteres diagnostizieren lassen, wegen der Phagazytose auch kaum vorkommen.

Fehlerquellen bei Blutuntersuchung auf Malariaparasiten.

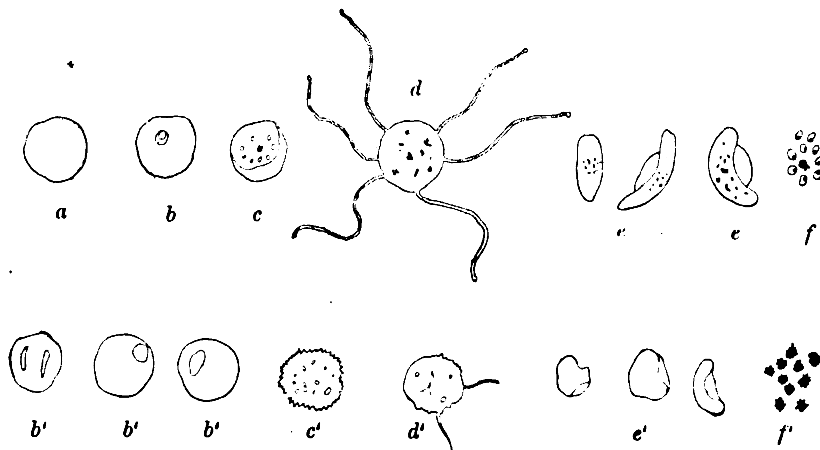
Vakuolen der roten Blutkörperchen.

Dieselben kommen nur bei Untersuchung des lebenden Blutes in Frage.

Bekanntlich können auch die Vakuolen eine gewisse Beweglichkeit zeigen. Dieselben sitzen aber meist mehr in den zentralen Teilen der r. Bl., während die M.-Pa. in allen Teilen der letzteren bemerkt werden können. Die Vakuolen sind im ungefärbten Präparat meist auch stärker lichtbrechend und haben einen schärferen Umriß als die Pa., meist runde oder ovale Formen, und lassen bei verschiedener Einstellung des Objektivs keine kernähnlichen, stärker lichtbrechenden Stellen erkennen, zeigen auch nie Pigment. Auch bleiben die Umrisse der Vakuolen bei Gestaltsveränderung stets abgerundet, und es kommt nicht zu den kleinen, mehr oder weniger fingerförmigen oder auch stumpfhöckrigen amöboiden Ausläufern wie beim Malaria-Pa.

Bevor die modernen Methoden der Blutuntersuchung etwas mehr Allgemeingut der Ärzte wurden, sind auch vielfach eosinophile Zellen als Pa. gedeutet und die manchmal tanzenden Granulationen derselben als junge Malariapa. beschrieben worden.

Fig. 107.



Differentialdiagnose zwischen endoglobulären Parasiten (Schizonten), Gameten und Kunstprodukten usw.

a normal. r. Bl. *b* junger Schizont. *c* reifer Schizont. *d* Mikrogametozyt. *e* (links) Makrogamet. *e* (rechts) Mikrogamntozyt. *f* Sporulationskörper.
b' b' b' Vakuolen. *c'* Stechapfelform eines r. Bl. mit Vakuolenbildung. *d'* Pseudogeißeln eines absterbenden r. Bl. *e'* gefaltete r. Bl. *f'* Haufen von Blutplättchen.

Blutplättchen, wenn in Haufen zusammenliegend, haben schon Sporulationskörper im gefärbten Präparat vorgetäuscht, dies um so mehr, wenn die einzelnen Blutplättchen bei gewissen Färbungen einen zentralen Teil mit der charakteristischen Chromatinfärbung und in der Peripherie eine zartblau gefärbte Zone zeigen. Wir müssen uns dann daran erinnern, daß die Sporulationskörper fast stets einen Restkörper mit Pigmentblock haben, und daß das Chr. der jungen Merozoiten meist rundlich, jedenfalls massig, und nicht so zerfasert aussieht wie das der Blutplättchen.

Betreffs Kerne und basophiler Granulationen der r. Bl., Kernfragmente, Randkörnchen und die Hämokonien vgl. Kapitel „Allgemeine Biologie des Blutes".

Junge extraglobuläre Pa. soll man ungefärbt niemals diagnostizieren wollen. Dieselben kann man sicher nur verfolgen, wenn sie als junge Merozoiten aus den reifen Schizonten heraustreten.

Der Übersicht halber seien in Fig. 107 noch einmal alle diejenigen Elemente einander gegenübergestellt, welche bei der Blutuntersuchung zu Verwechslungen Anlaß geben können.

B. Diagnose der inaktiven Malaria,

d. h. bei fehlendem Parasitennachweis.

Wenn die Pa. bei wiederholten Untersuchungen fehlen, auch trotz Methoden Kap. VIII C und trotzdem aus klinischen und anamnestischen Gründen die Vermutung auf M. vorliegt, kommen unter gewissen Umständen in Frage

die sogenannten **„Provokations-Methoden"**

um die in inneren Organen befindlichen Pa. zur Ausschwemmung in die periphere Zirkulation zu veranlassen. Vgl. J. D. Thomson (1918). Es ist damit zuweilen ein direkter Unfug getrieben und Rezidive nach 10 und mehr Tagen als Bestätigung aufgefaßt worden. Es ist charakteristisch, daß erfahrene Forscher mit größerem Material die Indikation meist mehr und mehr einschränkten auf diagnostische Fälle, wo aus bestimmten Gründen, z. B. der „Renten"-Zubilligung die Diagnose zu sichern war und alle anderen Mittel versagten (vgl. z. B. Nocht, M. Mayer (1919), A. Plehn (l. c.), Ziemann (l. c.), Werner (1919).

Der Erfolg war oft genug ein zweifelhafter, insbesondere in therapeutischer Beziehung. Da auch bei provozierten Rezidiven Gameten auftreten, wird die Absicht einiger Autoren, die Gameten zur Schizogonie zu bringen, eo ipso hinfällig.

Wir können unterscheiden

A. **Mechanische Methoden,** die im ganzen unschädlich sind und daher unzweifelhaft den Vorzug verdienen.

a) Schwitzbäder, von mir zuerst empfohlen (vgl. Therapie 7), um durch Blutentlastung der inneren Organe und Hyperämie der Haut die Pa. in die Zirkulation zu bringen. Kohlensaure Bäder in Verbindung mit Ch. gebrauchte Lurz (1920).

b) Milzduschen (Mühlens 1918), von Gonder und Rodenwaldt (1910) l. c. auch bei *Plasmodium-kochi*-Infektion bei Affen erprobt.

c) Ruderübungen, W. Hoffmann (1918).

d) Bestrahlungen mit Höhensonne, von Reinhard (1917), angeblich mit häufigem Erfolg erprobt, ferner von May (1918) und anderen. Whitemore (1922) konnte bei chronisch proteosomainfizierten Kanarienvögeln nach Entfernung der Brustfedern bei 60 cm Entfernung der Lichtquelle schon nach 15 Min. Belichtung Rezidive erzeugen, ebenso angeblich Heinrich durch

e) Bestrahlung mit Sonnenlicht bei T. durch einstündige Bestrahlung.

B. **Medikamentöse Methoden.**

a) Behufs Kontraktion der Milz. Erinnern wir uns aber, daß die sogenannten Latenzformen sich durchaus nicht auf die Milz beschränken.

α) Adrenalin-Injektionen à 0,001 subkutan von Abel (1919) empfohlen, ferner Neuschloss (1918), der für Dauerwirkung auch Hypophysenextrakt nahm, und Dazzi (1919), während Schäfer (Berl. klin. Woch. 1920 N. 3) sie wirkungslos fand, Anderson und Greig (1922) unzuverlässig. Nachdem ich zweimal schwere Krämpfe und Kollaps sofort nach der Injektion gesehen, warne ich davor.

β) Strychnin (1—2 mg) und Secalepräparate. Janni (1910) sah angeblich nach Strychnin-Injektion bereits 30—60 Minuten später Pa. im peripheren Blute.

H. H. King (1918) sah nach Injektion von Strychnin in größeren Dosen zwar Milzkontraktion, aber meist keine Pa.-Vermehrung. Ich hatte ebenfalls keinen Erfolg, ebenso Anderson und Craig (1922), im Gegensatz zu di Pace (1922), der Strychnin. nitric. als wirksamstes Mittel auffaßt.

γ) Berberin (Alkaloid von *Berberis vulgaris*) wurde von Illento (1918) in Dosen von 1 g mit gleichzeitig 0,8 g Ch. mit Erfolg verwandt.

b) Injektionen nach Art der Reizkörpertherapie.

α) Nukleohexyl-Injektion (in Verbindung mit Ruderübungen von MUNK (1917) empfohlen).

Natrium nucleinicum sterilisat. (BÖHRINGER) (10%) und zwar 2—3, höchstens 5 ccm wandte SCHLESINGER (1921) in 66 Versuchen an. T. ließ sich am besten im Frühjahr aktivieren, Perniziosa im Winter, also dann, wenn beide Formen sowieso zu Rezidiven neigten.

Trockennährhefe oder aktive Spiritushefe per os, aktivierte nach SCHLESINGER ebenfalls, angeblich infolge des Nukleingehaltes und der fermentativen Eigenschaften, die die Vermehrung begünstigten. Rezidive zwischen dem 7.—10. Tage. Nach meinen bisherigen Erfahrungen ist Skepsis angebracht.

β) Sterile Milch (Th. v. DRAGA 1917), der darnach in 12 (!) von 30 Fällen nach 10—12 Tagen (!!) Rezidiv auftreten sah (5-ccm-Dosen); ferner MALIVA (1920).

γ) Pferdeserum, b und c von DORENDORF und MADER (1918) empfohlen, BRAUER (1917).

δ) Sera wie Tetanusserum (vgl. HAGEN 1919), Cholera, Typhusserum (KÜLZ 1918, Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. N. 22), GRUNDMANN (1918).

ε) Neosalversan.

Neosalvarsan ist nach den Mitteilungen von FISCHER (1921), FERNBACH ,WOLLENBERG, SKLARZ, FRIEDEMANN, ISAAC-KRIEGER und LÖWENBERG, WESENER und HANEL (sämtlich 1922) als ein sehr wichtiges Provokationsmittel zu betrachten, indem z. B. in Berlin Fälle, deren M.-Infektion gar nicht bekannt war, durch die Neosalvarsaninjektionen aktiviert wurden und z. T. einen sehr bösartigen Verlauf nahmen. Vgl. auch GAILLE (1918).

FRIEDEMANN führt direkt die jetzt mehrfach beobachteten schweren Salvarsanschädigungen auf M. zurück bzw. auf eine Resistenzverminderung der Leber gegenüber dem Salvarsan infolge der M. Er hält alle Fälle von akuter gelber Leberatrophie verdächtig auf tropische M.?

Ich selber habe bei vorsichtiger und doch kräftiger Neosalvarsantherapie bei chronischer Malaria (bei gleichzeitiger Ch.-Therapie) unter mehreren 1000 Fällen nur zweimal leichte, vorübergehende Leberschädigungen gesehen und kann mich daher FRIEDEMANN nicht anschließen.

Mit Absicht wird niemand Neosalvarsan als Provokationsmittel benutzen.

E. MARTINI (1923) l. c. macht darauf aufmerksam, daß bei latenter Perniziosa es in Frankreich und Italien leichter ohne Provokation zum Rezidiv kam als in Deutschland.

ζ) Benzol.

Von HENSZELMANN (1919) in Dosen von 0,1—0,5, 3mal täglich im Latenzstadium empfohlen, zeigte sich nach HAIDER (1920) ungeeignet als Provokationsmittel. Ich möchte vor diesem (wenig differenten) Mittel, das man wohl bei Leukämie u. a. versuchen kann, aufs dringendste warnen.

η) Natrium subsulfurosum wurde ebenfalls versucht (HABETIM, Wiener klin. Woch. 1919, N. 44), ohne deutlichen Erfolg.

ϑ) Corische Reizmethode mit kl., tgl. Ch.-Dosen à 0,05, vgl. MANDOCKI und MAULE (1918). Nicht sehr ermutigende Erfolge, auch nicht bei E. OESTERLIN. VORTISCH VAN VLOTEN konnte in vielen Versuchen jedesmal 6 h nach Ch. einen schweren Anfall mit Pa.-Befund erzeugen.

Kalomel-Injektionen wirkten in 1 Falle von Perniziosa nach KUTTNER u. LOEWENBERG (1923) (vgl. unter Schw.) ebenfalls provokatorisch.

C. Anbohren des Marks der kurzen Knochen (Sternum, Rippen usw.). und Ausstrichpräparate empfahl bei negativem Befunde des peripheren Blutes neuerdings SEYFARTH (warm von OLPP auf der Tagung der Dtsch. tropenmed. Gesellschaft 1922 befürwortet). Bereits früher von GHEDINI, A. WOLFF, SPULER, SCHITTENHELM, DONOVON (vgl. bei SEYFARTH) vorgenommen. Weitere Erfahrungen liegen noch nicht vor.

M. E. wäre die Methode im allgemeinen doch mehr für schwierige (nichtambulante) Fälle zu reservieren.

Noch mehr gilt das von der

D. Milzpunktion.

Tatsächlich hat man im Milzblute bereits Schizonten und Gameten gefunden, wo die sorgsamste Untersuchung des peripheren Blutes keine Pa. ergeben hatte. (SCHAUDINN, ZIEMANN). Der auf sich selbst angewiesene, mit großer Verantwortung belastete Tropenarzt wird nur unter ganz gewissen Voraussetzungen

und aus dringenden Gründen (z. B. Sicherung der Differentialdiagnose gegenüber Kala-Azar usw.) die Punktion vornehmen. Bedingung ist:

1. Peinlichste Asepsis und Pinseln der Stelle mit Jodbenzin oder Jodtinktur.

2. Punktierung bei tiefer Einatmung. Durch das Herabdrücken des Zwerchfelles wird die Milz nach vorn und unten gedrückt. Man läßt erst ausatmen, nachdem man die Kanüle herausgezogen hat.

3. Linke Seitenlage, da hierdurch die Milz mehr an die Bauchwand gedrückt wird.

4. Anwendung einer feinen, noch nicht gebrauchten Stahlnadel.

Man nehme lieber eine dünnere Kanüle als eine mit weitem Lumen, da bei letzterer die Gefahr einer Blutung größer wird, und man bei einer engeren Kanüle eher die Möglichkeit hat, nicht nur Blut sondern auch Milzgewebe anzusaugen. Nach der Punktion Eisblase auf die Milzgegend. Bei Blutern ist eine Punktion überhaupt nicht angezeigt. **Übrigens fanden in 15 Fällen von vergrößerter Malariamilz Knowles, Acton, u. Gupta (1923) im Milzpunktat nur wenig Parasiten und gelegentliche Halbmonde, so daß die diagnostische Bedeetung einer ev. Milzpunktion in ihren Fällen nur gering sein konnte.**

Wichtiger bei der Diagnose der inaktiven Malaria ist:

1. Das Verhalten der Leukozyten, besonders die einseitige Vermehrung der Monozyten. Vgl. Kap. X, A 2.

Ich habe mich bei M.-Anamnese, sowie bei Verdacht auf inaktive M. und bei negativem Pa.-Befunde stets entschlossen, die Wahrscheinlichkeits-Diagnose auf M. zu stellen, wenn die relative Vermehrung der Monozyten mehr als 12—15% (während des Weltkrieges bei Soldaten schon bei mehr als 10%) betrug (besonders bei gleichzeitiger Verschiebung des Blutbildes nach links, Aneosinophilie, Basophilie und Lymphozytose) und daraufhin stets mit Erfolg, oft zum Erstaunen des Patienten, die Ch.-Therapie eingeleitet.

Ähnlich urteilen Deaderick (Monographien), Brau (1922), Jarno (1917), Dorendorf und Mader (1918), Stoss (1919) und Böhm (l. c.). Letzterer sah die Monozytose einem Fieber meist sogar vorausgehen. (Nach Böhm sollte die Monozytose sich auf Kosten der Lymphozyten entwickeln, was durchaus nicht immer zutrifft.) Demgegenüber fand Kop (1920) die Mononukleose nur ausnahmsweise, wohl aber ebenfalls stets Verschiebung nach links während aktiver M. Auch Broughton Alcock (1921) hält Mononukleose (selbst über 15%) nicht immer für beweisend. Vgl. auch Klieneberger.

Ein absolut sicheres Kriterium für M. ist Monozytose allerdings nicht, das gebe ich jetzt auf Grund eines riesigen Materials zu. Sie kann zuweilen auch fehlen.

Der diagnostische Wert für die Mehrzahl der Fälle bleibt, wie ich von Anfang an betont, bestehen. Swan (1922) äußert sich ähnlich.

(Hierbei wäre noch die Angabe Lucey's (1922) nachzuprüfen, ob für die Monozyten-Zählung besser Fingerblut zu verwenden wäre, da das Ohrläppchenblut zu viel Monozyten aufwiese (Stagnation). Von mir bisher nicht bestätigt). Die 2 ersten Tropfen soll man allerdings nicht verwenden.

2. Veränderungen des Blutes, Basophilie, Polychromatophilie usw.

Die basophile Körnung der r. Bl. lenkt in M.-Gegenden bei Patienten, welche schon an M. litten, bzw. bei bis dahin angeblich Gesunden den Verdacht auf eben überstandene oder kommende M., ebenso stärkeres Auftreten von Polychromatophilie, auch ohne daß Malariapa. vorhanden sind. Ich sah die Basophilie, die ich übrigens durchaus nicht immer beobachtete, und die auch nach V. Schilling mehr während des Abklingens der M. in Erscheinung tritt, nach energischer Chininisierung stets schwinden, während

die Polychromatophilie sich im Blute trotz Ch.-Therapie noch etwas länger behaupten konnte. Vgl. auch ZWEIG und MATKO (1916).

Erst mit zunehmenden subjektiven Beschwerden, Auftreten leichter Temp.-Zacken und Zunahme der Mononukleose wird nach meinen Erfahrungen die Basophilie wieder mehr bemerkbar.

3. Urobilinurie. Vgl. unter Stoffwechsel. (A. PLEHN.)

ATKINSON will sie bei allen M.-Arten, und bei Perniziosa sogar noch bei Verdünnung des Harns mit 200 Teilen Wasser, gefunden haben.

Wir sahen aber schon früher, daß Urobilin sehr wohl bei aktiver wie inaktiver M. fehlen kann, wenn die Hämolyse nicht sehr stark bzw. die Leber imstande ist, das zerstörte Hb. noch zu verarbeiten.

Jedenfalls kann man, wie auch RICHTER betont, ev. Urobilinvorkommen für M. nur dann diagnostisch verwerten, wenn andere Ursachen auszuschließen sind.

Auch A. MAYER (l. c.) mißt bei latenter M. der Urobilinurie oder ihrem Fehlen keine diagnostische Bedeutung bei. Vgl. dagegen BALLERSTEDT (1924) u. a. Kap. XIII A. BALLERSTEDT konnte sie noch lange in der Rekonvaleszenz nachweisen.

Nachweis des Urobilins im Harn.

a) Nach SCHLESINGER. Man schüttelt in einem Reagenzglase gleiche Teile Harn mit einer Aufschwemmung von 10 g Zinkum acetic. in 100 g Alkohol gut durch, und filtriert durch doppeltes Filter, dann Ausschütteln mit Chloroform oder Amylalkohol. Es tritt dann sofort oder nach einiger Zeit Fluoreszenz des Filtrats auf, wenn Urobilin anwesend ist. Noch besser die von EDELMANN modifizierte

b) SCHMIDT'sche Probe. Dazu notwendig:

α) konzentrierte alkoholische, völlig klare Sublimatlösung,

β) 10%ige klar filtrierte Chlorzinklösung,

γ) Amylalkohol.

Man versetzt 10 ccm Harn mit der halben Menge α und schüttelt mit Amylaklohol aus. Zu der sich oben absetzenden Amylalkoholschicht fügt man einige ccm β. Bei Urobilingegenwart schön rosarote Färbung des Alkohols und prächtig grüne Fluoreszenz. Leitet man nach Schluß der Reaktion durch eine Konvexlinse ein Lichtstrahlenbündel durch die Flüssigkeit, entsteht ein schön grüner Lichtkegel, sichtbar selbst bei geringsten Mengen von Urobilin.

c) Spektroskopisch. Charakteristisch ist ein Absorptionsstreifen zwischen Grün und Blau. Vgl. auch Abschnitt Harn bei Schwarzwasserfieber.

Ist gleichzeitig Bilirubin im Urin enthalten, weist man dasselbe durch die GMELIN'sche Probe nach, durch Unterschichten des Harns im Reagenzglase mit Salpetersäure, die mit einigen Tropfen salpetriger Säure versetzt ist. Es entsteht dann bekanntlich an der Grenze zwischen Urin und Salpetersäure bei Anwesenheit von Bilirubin ein grüner Ring, der von unten nach oben in blau, violett, rot und rotgelb übergeht. Um das Bilirubin zu entfernen, versetzt man 8 ccm des betreffenden sauren Harns (bei alkalischer Reaktion ansäuern) mit 2 ccm 10%iger CaCl-Lösung, fügt schwache Ammoniaklösung hinzu, bis schwachsaure, fast neutrale Reaktion eintritt, zentrifugiert und stellt mit der obenstehenden Flüssigkeit die Probe nach SCHLESINGER an. Vgl. auch HOME (1921).

Urobilin in den Fäzes.[1]) SCHMIDT'sche Sublimatprobe.

Man verreibt zum Nachweis eine kirschgroße Menge Fäzes fein in Wasser und läßt dieses Gemenge mit einem 6—10fachen Volumen einer wässerigen gesättigten Sublimatlösung in bedeckter Glasschale etwa 24 Stunden stehen. Dann findet man makroskopisch und mikroskopisch die urobilinhaltigen Teile rosa bis tiefrot gefärbt, die bilirubinhaltigen grün.

Riva- und Zojaprobe.

---

[1]) Die Urobilinmenge in den Fäzes übertrifft immer weit die im Urin. Auch nach BALLERSTEDT läuft die Ausscheidung im Urin und Stuhl bei frischen Infektionen der Schwere des Anfalls parallel. Indes sah er keinen Einfluß der Ch.-Behandlung auf die Urobilin-Ausscheidung. (? V.)

Zu dem Chloroformextrakt einer kleinen Menge Fäzes gießt man etwas Salpetersäure enthaltende Salzsäure und findet dann bei spektroskopischer Untersuchung der Lösung das Urobilinspektrum.

Neben dem Urobilin bildet sich im Darm auch ein weiterer Reduktionsstoff, das Urobilinogen, ein farbloser Körper, der, wenn er, in den Harn übertretend, mit der Luft in Berührung kommt, auch bald in Urobilin übergeführt wird.

4. Die Urobilinogenurie.

Bezüglich Literatur vgl. Kap. XIII A.

Nachweis des Urobilinogens im Harn bei Zusatz von 2% p-Dimethylamidobenzaldehyd.

Bei stärkerem Urobilinogengehalt Rotfärbung schon in der Kälte, bei normalem erst bei Erwärmen. Man soll die Reaktion immer erst nach einigen Minuten prüfen.

Der bei der Reaktion entstehende Farbstoff weist einen Absorptionsstreifen in Gelborange zwischen D und E auf. Ferner findet man in der erwärmten Probe daneben, infolge partieller Oxydation des Urobilinogens zu Urobilin, den für letzteres charakteristischen Streifen im Grünblau (zwischen b und F). Wenn gleichzeitig sehr starker Bilirubingehalt sich findet, ist es nach E. Saupe empfehlenswert, den Gallenfarbstoff durch Baryt zu fällen.

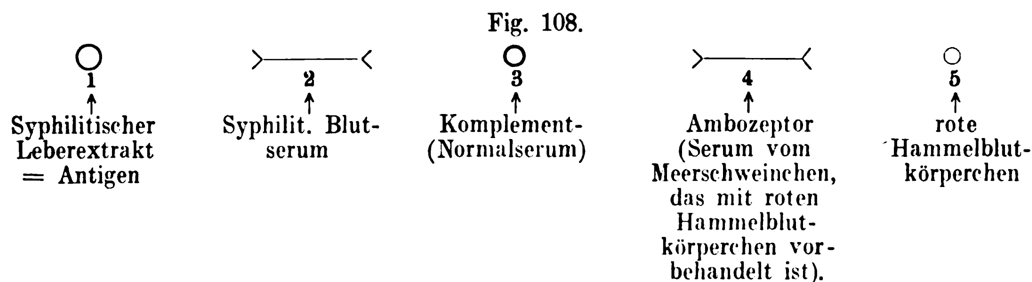
Die Urobilinogenurie fand ich mit Saupe als sehr konstantes Symptom im Anschluß an aktive M., im Gegensatz zu Saupe auch nicht selten bei latenter M. Sie fehlt nach meinen Erfahrungen in unkomplizierten Fällen bei Typhus abdominalis und Febris wolhynica, was differentialdiagnostisch wichtig ist. Je schwerer die M., um so stärker die Urobilinogenurie.

5. Serologische Methoden bei inaktiver Malaria.

a) Komplementbindung (nach Bordet Gengou), Wassermann'sche Reaktion (ferner Flockungs-Reaktionen (Meinecke, Sachs-Georgi)).

Fig. 108 mit Erklärung der Ziffern möge das Wesen der Reaktion ganz kurz erklären. Bezüglich aller Einzelheiten vgl. die Lehrbücher der Serologie.

Fig. 108.



3 = (Komplement) + 4 = (Ambozeptor) vermag 5 aufzulösen. Bringt man aber 1 = (syphilit. Leberextrakt) + 2 (= Syphilit. Blutserum) hinzu, so verbindet sich 1 + 2 mit 3 und es kann 4 (= Ambozeptor) allein nicht mehr die Hämolyse von 5 bewirken = Positiver Wassermann.

Bald nach Einführung dieser Methode verwandte man sie auch zur Feststellung der M. Man sah aber, was gerade für tropische Länder wichtig werden sollte, daß die Reaktion auch bei Frambösie, Ulcus tropicum, Rekurrens, Trypanosomiasis, Lepra und bei dem in den Tropen allerdings seltenen Scharlach, ferner bei Typh. exanthem., chron. Nephritis, Gravidität, Lebererkrankungen auch positiv ausfallen konnte.

Außerdem wurde positive Reaktion zuweilen auch beobachtet bei Lungentuberkulose, Lupus, erythematodes, Diabetes, malignen Tumoren, krupöser Pneumonie, Psoriasis, Pellagra, Sklerodermie, Bleivergiftung, Schwangerschaftseklampsie und Chloroformbetäubung.

Dies alles ließ schon darauf schließen, daß es sich um eine spezifische Immunitätsreaktion im eigentlichen Sinne des Wortes nicht handeln konnte, um so mehr, da man das spezifische Antigen bei Syphilis (syphilitischen Leberextrakt) auch durch Ochsenherz, Lezithin,

Cholesterin usw., kurz durch andere lipoidhaltige Substanzen ersetzen lernte, die gar nichts mit Syphilis-Spirochäten zu tun hatten. Es ist anzunehmen, daß bei all den oben erwähnten Krankheiten, Syphilis, M., Gravidität usw., es sich bei positivem Ausfall des Wassermann im Serum um eine Anreicherung an lipoiden Stoffen (speziell Cholesterin) infolge Gewebszerfalls handelt (bei M. vielleicht infolge Zerfalls der r. Bl., besonders im akuten M.-Anfalle, wodurch auch die chemische Zusammensetzung des Serums sich ändert.)

(Nach WEISSBACH (1921) wären allerdings die Globuline, d. h. die durch Ammonsulfat fällbaren Eiweißkörper, die Träger der Luesreaktion.)

Über die WASSERMANN'sche Reaktion bei M. sind eine ganze Reihe von Arbeiten erschienen, die aber erhebliche Verschiedenheit der Resultate erkennen lassen. Es lag das besonders an der Verschiedenheit der Technik, des Antigens und der betreffenden Fälle.

BÖHM erprobte die Methode bei 46 Fällen von M. unter genauer Anwendung der WASSERMANN'schen Technik, indem er als Antigen wässerige und alkoholische Meerschweinchenextrakte verwandte, unter dauernder Kontrollierung des Titers des hämolytischen Ambozeptors und der Dosierung des Extraktes. Er hatte in Summa einen positiven Ausfall in 34,8%.

Eine syphilitische Infektion der betreffenden Patienten glaubt B. ziemlich sicher ausschließen zu können, da es sich um sorgfältig ausgesuchte Fälle gehandelt hatte.

Interessant ist, daß BÖHM bei T. den „Wassermann" häufiger positiv fand als bei Perniziosa.

DE BLASI fand Komplementbindung bei 90 M.-Seren (Perniziosa und T.) in 51% vorübergehend positiv. Dieselbe verschwand aber nach 2, 3 bzw. 4 Wochen.

DE HAAN hatte gegenüber DE BLASI in 38,6% positiven Wassermann, SCHOO fand 22mal positiven Wassermann unter 38 Fällen. In 10 Fällen mit positivem Blutbefunde handelte es sich um T., in 1 Fall um Perniziosa. Unter den 10 Fällen mit positivem Blutbefunde hatten 9 auch einen positiven Wassermann. Nach SCHOO zeigte sich positiver Wassermann noch 10—14 Tage nach dem Fieber, in einem Falle sogar noch nach mehreren Monaten.

BAERMANN untersuchte 108 Fälle auf Komplementbindung und fand 20 +, 88 —.

Eine kleine Anzahl von unbehandelten Fällen im Fieberanfall schien eine positive Reaktion zu geben, die mit der Entfieberung gewöhnlich schon nach 2—3 Tagen negativ wird. Eine kleine Anzahl von Fällen, bei denen die Reaktion dauernd positiv blieb, führt BAERMANN auf latente Syphilis zurück.

SCHÜFFNER sah bei M. bedeutend mehr positive Reaktion bei Anwendung wässeriger Extrakte als alkoholischer. Er empfiehlt aber, unbedingt beide Extrakte anzuwenden, da die alkoholischen weit größere Spezifität aufwiesen.

SUTHERLAND hatte unter 50 Fällen (32 T., 17 Perniziosa und 1 Mischinfektion) nur in 12% positiven Wassermann und zwar nur während des akuten Stadiums. Auch JAKOBSTHAL und ROCHA LIMA fanden die Resultate bei 90 anscheinend syphilisfreien M.-Kranken, deren Sera mit den verschiedenen Antigenen behandelt wurden, bald positiv, bald negativ. Syphilitisches Leberantigen schien noch am meisten wirksam zu sein. Nach FLETCHER wäre eine größere oder geringere Zahl von Malariapa. ohne Einfluß auf die Reaktion. MOSES empfiehlt, verschiedene Antigene anzuwenden, einen Extrakt aus Menschenherz, einen aus Ochsenherz, verstärkt durch Cholesterinlösung, ferner jeden Extrakt mit verschiedenen Proben von syphilitischen und Normalseren zu prüfen.

Es ist ganz unmöglich alle die neueren, z. T. sich widersprechenden Arbeiten hier anzuführen. Betr. Einzelheiten vgl. besonders BUSINCO u. FOLTZ (1924). Ich erwähne nur GRUNDMANN, der den Wa. während der Fieberanfälle und einige Tage nur in 30% + sah, bei latenter M. stets negativ, ähnlich BATEMAN, wonach M. an sich keinen + Wa. gäbe, MEYERSTEIN (1917), der bei T. einige Tage nach dem Fieber sehr oft + WaR. sah, ferner HEHEWERTH und KOP (1920), CHALMERS und CASTELLANI (Monographien), die Wa. gewöhnlich — fanden, ganz besonders aber HEINEMANN (1922). THOMSON und MILLS (Lancet 1919, S. 782) führen überhaupt + Wassermann entweder auf Syphilis oder Fehler der Technik zurück, ebenso LEVY (1921) und JYENGAR (1920). Auch JOHN (1921) hatte nur in 4,9% + Wa. bei 101 Fällen akuter M.

Rote Blutkörperchen als Antigen.

Gasbarrini benutzte als Antigen starkinfizierte r. Bl., die er nach de Blasi's Vorgang 3mal in steriler 0,9 NaCl-Lösung wusch, in sterilem Wasser löste, trocknete und dann im Verhältnis 1:30 löste. Die Reinigung des Serums von den normal hämolytischen Ambozeptoren erfolgte nach der Methode von O. Rossi. (Mischung des Serums mit wiederholt gewaschenen Hammelblut r. Bl. und Aufbewahrung auf Eis während 20—30 Minuten.)

Gasbarrini sah nur bei Anwendung dieser Methode bei durch P.-Nachweis festgestellter M. den „Wassermann" (in 18,6% der Fälle) positiv, um ihn nach der Entfieberung bald negativ zu finden, ebenso nach Chininisierung. Art und Menge der Pa. hatten keinen Einfluß. G. gab aber selbst zu, daß die Methode noch verbessert werden müßte!.

J. G. Thomson (1918) benutzte ein aus Malariapa.-Kulturen hergestelltes Antigen und erhielt bei 19 Fällen mit T. 11mal eine +, 7mal eine schwach +, 1mal eine — Reaktion, bei 3 Fällen von Perniziosa mit Perniziosaantigen + Reaktion. In einigen Fällen ergab sich auch Gruppenreaktion (bei T.-Kranken mit Perniziosaantigen und umgekehrt). Aber auch Thomson äußert sich über den diagnostischen Wert zurückhaltend, ebenso van den Branden und van Hoof (1922).

Zusammenfassung.

Jedenfalls geht aus der Mehrzahl der Arbeiten hervor, daß bei aktiver M. der „Wassermann", **wenn er überhaupt bemerkbar war,** sich in erster Linie etwas häufiger nur in frischen Fällen bzw. bei ersten Fällen von Rezidiven zeigte, wo also auch die Möglichkeit des so unendlich viel einfacheren Pa.-Nachweises gegeben ist. Da ferner in fast allen Fällen ohne Pa.-Befund die Wassermann'sche Reaktion bisher nicht positiv befunden wurde, wäre hiernach der Wert der Komplementbindung für die M.-Diagnose ein durchaus fraglicher und müßte sich auf solche Fälle beschränken, wo neben frischer M. luesverdächtige Erscheinungen auftreten, ohne daß Syphilis sicher nachweisbar wäre. Wenn in solchen Fällen, trotz Ch.-Behandlung, der Wassermann positiv bleibt, würde auf Syphilis zu fahnden sein.

Selbst angenommen, die Technik bei allen Untersuchern wäre die gleiche, so ist doch die Bildung lipoider Stoffe in einzelnen Fällen von M. je nach den anatomischen Veränderungen in Gehirn, Leber, Rückenmark, derartig verschieden, daß schon hieraus sehr wohl die große Verschiedenheit der Resultate bei den einzelnen Untersuchern bezüglich der Wassermann'schen Reaktion zurückzuführen sein kann. Salvioli (1923), Businco u. Foltz (1924) verhalten sich überhaupt ablehnend, selbst bei Anwendung von M.-Antigen (Malariamilz). Sie erklären die wenigen (schwachen) + Fälle für Audodeviation.

b) Flockungsreaktionen (Sachs-Georgi, Meinecke usw.).

Heinemann (1922) empfiehlt in einer sehr bemerkenswerten Arbeit in den Tropen die gleichzeitige Untersuchung mit Wassermann und den Flockungsreaktionen (DM und SG). Bei der großen Menge der ungebildeten Inländer müßten alle für die Reaktion eventuell in Betracht kommenden Krankheiten berücksichtigt werden, und auch dann sei das Resultat nur mit großer Vorsicht und nur im Rahmen des gesamten klinischen Bildes zu verwerten.

Der Reaktionstyp Wa + Flock — gab den größten, Wa — Flock + den geringsten M.-Fehler, während Wa + Flock + in der Mitte stand. Nach Businco u. Foltz ist bei deutlichem + Wa. und deutlicher + Flockung stets Lues anzunehmen. **Im Liquor cerebrospinalis von 250 m.-kranken Javanen konnte auch Heinemann weder + Wa. noch + Flockung (M) finden,** was für die Diff.-Diagnose von Lues und M. in M.-Ländern sehr wichtig werden dürfte.

c) Angebliches Agglutinationsvermögen des Malariablutes.

Lo Monaco und Panichi gaben an, daß das Serum von M.-Kranken, mögen sie an T., Q. oder Perniziosa leiden, die r. Bl. anderer Malariker agglutiniert und ebenso auch die von gesunden

Menschen. Dies Agglutinationsvermögen sollte sich bereits in den letzten Tagen der Inkubation vor den ersten Fieberanfällen zeigen, um erst mit der völligen Heilung zu verschwinden.

Grixoni kam zu denselben Resultaten, fand aber dasselbe Agglutinationsvermögen auch im Blute von Typhuskranken.

Auch Biglieri (1915) will sehr häufig Spontan-Agglutination gerade bei M.-Blut beobachtet haben, allerdings auch bei Gravidität und puerperaler Sepsis.

Nach Ascoli kann, wie übrigens schon Grünbaum und Donath nachgewiesen, auch das Blut von normalen Personen in schwachem Grade agglutinieren und zwar sowohl die eigenen als auch die r. Bl. anderer gesunder Personen. Durch Untersuchungen von Capograssi wissen wir, daß auch das Serum von Leuten mit Anämie, Tumoren, Tuberkulose, Syphilis, Purpura haemorrhagica, Nephritis, Enteritis, agglutiniert.

La Monaco und Panichi fanden später das Agglutinationsvermögen auch im Serum von Kranken mit Ikterus febrilis, Pneumonie, Pleuritis, Endokarditis, Leukämie, Diabetes, Puerperalfieber und sekundärer Anämie.

Novi und Meruzzi sahen auch im Blute von hungernden oder ermüdeten Leuten agglutinierende Eigenschaften. Lo Monaco und Panichi blieben trotzdem bei der Behauptung, daß das Serum der Malariker bei einer Verdünnung von 1:5, und weniger, mit physiologischer Kochsalzlösung seine spezifische Agglutinationskraft behält, und daß der Zusatz von Ch. zu dem M.-Serum die Agglutination aufheben würde.

Nach Capograssi wirkt indessen auch Serum von Nichtmalarikern in dieser Verdünnung agglutinierend, und Ch.-Zusatz wäre nicht imstande, die Agglutination aufzuheben.

Bisher hat also das angebliche Agglutinationsvermögen des M.-Blutes keine diagnostische Bedeutung erlangen können. Erwähnt sei noch, daß nach Capograssi die Agglutination ganz unabhängig ist von der Koagulation des Blutes und auch in defibriniertem Blute und bei r. Bl., welche in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen sind, erzielt werden kann.

Die Zusammenballung der Malariapa. in den Kulturröhrchen ist m. E. eine rein physikalische Erscheinung, bedingt durch die in der Kulturschicht wenigstens anfangs besonders günstigen Entwicklungsbedingungen. (Dichtes Aneinanderliegen der r. Bl.)

Die Autoagglutination der r. Bl., d. h. also nicht die geldrollenartige Verklebung sondern die in unregelmäßigen Häufchen erfolgende Verklumpung, die für Trypanosomeninfektion der Menschen und Tiere charakteristisch sein sollte, will Biglieri bei Anwendung der „dicken Tropfen-Methode" in je 55% seiner T. und Q. und 63% seiner Perniziosa-Fälle gefunden haben. Er sah sie aber auch bei puerperaler Sepsis und Schwangerschaft. (M. ev. ohne Bedeutung.)

d) Agglutination der Malaria-Sporozoiten.

Weniger von praktischem als von wissenschaftlichem Interesse ist bis jetzt eine Mitteilung von Stephens und Christophers, welche bei Zusatz von normalem menschlichem Serum in einer Verdünnung von 1:5 und bei Zusatz von Serum eines Malarikers noch in der Verdünnung von 1:15 eine Agglutination der aus den Giftdrüsen des Anopheles stammenden M.-Sporozoiten beobachteten. Danach wirkte also das Serum des Malarikers dreimal so stark agglutinierend auf die Sporozoiten als das normale. Nachprüfungen scheinen noch nicht gemacht zu sein.

e) Auftreten von spezifischen Präzipitinen oder Koagulinen?

Nachdem man gefunden, daß im bakteriziden Immunserum Stoffe auftreten, welche Niederschläge in der filtrierten Kulturflüssigkeit hervorrufen, und daß z. B. das Serum eines gegen Typhus immunisierten Tieres im keimfreien Filtrat einer Typhusbouillonkultur einen Niederschlag erzeugen kann, lag es nahe, im angeblichen Malariaimmunserum nach eben solchen spezifischen, präzipitierenden Stoffen zu suchen. Ich stellte folgenden Versuch an.

1. Das Serum des Negers, welcher früher auf experimentelle M.-Impfung nicht reagiert hatte, und auch bei wiederholten Blutuntersuchungen keine Pa. gezeigt hatte, wurde gemischt mit dem Serum eines eben aus Europa kommenden Mannes, der noch kein Ch. genommen hatte und als m.-frei zu betrachten war und zwar im Verhältnis von 1:4, 2:4, 3:4, 4:4, 4:3, 4:2, 4:1. Eine Trübung fand selbst nach mehrstündigem Verweilen bei etwa 26° nicht statt. Höhere T. war s. Z. aus äußeren Gründen nicht zu erzielen.

2. Derselbe Versuch fand statt in denselben Mischungsverhältnissen mit dem Serum des scheinbar immunen Negers und dem Serum eines perniziosakranken Negerkindes, ebenfalls ohne Resultat. Indes müßten auch Versuche mit derartigen Negerimmunsera und Serum perniziosakranker Europäer vorgenommen werden.

Erneute Versuche mit Extrakten von „Malaria-Pa." (Kultur!) und Serum von Leuten mit latenter M. wären angebracht.

Pewny konnte, wenn er den Blutkuchen M.-Kranker verdünnte und mit dem zu untersuchenden Serum von Malariakranken unterschichtete, an der Berührungsstelle eine ringförmige, mehr oder weniger schnell, spätestens innerhalb 20 h, auftretende Trübung sehen, die bei den Seren anderer Erkrankter nicht eintrat.!

f) Malariaparasiten-Vakzine als Diagnostikum?

Es läge nahe, nachdem die Tuberkulinimpfung und die Luetinimpfung bekannt geworden, auch die abgetötete „Kultur" von Malariapa. bei latenter M. als Diagnostikum zu verwenden. Entsprechende Versuche von mir mit abgetöteten Piroplasma-canis-Kulturen (d. h. Hundeblut aus den oberen Kulturschichten) bei chronisch *Piroplasma-canis*-infizierten, scheinbar sonst gesunden Hunden blieben aber völlig negativ. Noguchi will bekanntlich mit „Luetin", einem Produkt aus der Reinkultur von Spirochaete pallida, spezifische Hautreaktion bei Leuten mit latenter Lues erzielt haben.

g) Hämolysinbildung? Vgl. S. 186.

Wir sahen dort, daß die angeblichen M.-Hämolysine bisher zweifellos noch kein sicheres diagnostisches Hilfsmittel darstellen, und daß die Resultate Rossi's und Zola's noch der Bestätigung bedürfen.

h) Opsonine? Bei Trypanosomen konnten Laverran und Mesnil sowie Brimont Opsonine feststellen. Sie spritzten Serum von Tieren, die gegen Tryp. levisi oder brucei immunisiert waren, zusammen mit den Trypanosomen in die Bauchhöhle von Meerschweinchen, worauf schon nach einer halben Stunde deutliche Phagozytose eintrat. Vgl. meine frühere Beobachtung bei M., wonach das Serum nicht behandelter chronischer M.-Kranker wahrscheinlich mehr Opsonine enthält als das Normalserum.

Nur des wissenschaftlichen Interesses halber sei noch verwiesen auf

i) Senkungsgeschwindigkeit der r. Bl. bei Malaria.

Die Prüfung derselben als diagnostisches Mittel erübrigt sich bei positivem Befunde. Auch bei negativem Befunde und bei ev. latenter M. ist eine etwaige Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit diagnostisch nicht zu verwerten. Vgl. Näheres bei Stuhlmann (1923).

k) Vidal'sche Probe bei Malaria.

Wenn man einem Menschen morgens nüchtern 200 g Milch gibt, tritt nach Vidal bekanntlich bei gesunden Menschen ein Leukozytensturz ein. Olinescu (1922) erprobte diese Methode bei 15 T.-, 9 Q.-, 16 Perniziosafällen, die alle mit Ch. behandelt waren (etwa 1 Woche nach Eintritt der Fieberlosigkeit). Ein positiver Ausfall der Probe sollte für unvollständige Behandlung sprechen. Bestätigung fehlt noch.

Betr. Diagnose der der M. verwandten Proteosomainfektion (Pl. relictum) der Vögel vgl. Et. Sergent (1920).

Klinische Diagnose.

Man stellt dieselbe aus dem klinischen Befunde und aus der Ch.-Wirkung. Indes kann es sich trotz scheinbarer Ch.-Wirkung auch um eine andere Erkrankung gehandelt haben, die eben ganz unabhängig von dem Ch. zur Heilung gelangte. Umgekehrt kann man aus der Nichtwirkung von Ch., falls dasselbe 4—5 Tage lang hintereinander zur richtigen Zeit in wirksamen Dosen von mindestens 1 g und in schweren Fällen von 2 g gegeben wurde, im allge-

meinen schließen, daß es sich nicht um M. gehandelt hat. Voraussetzung ist, daß es sich nicht um die immerhin seltenen chininresistenten Pa.-Stämme handelt (vgl. später unter Chinin), ferner nicht um völliges Fehlen aller Schutzstoffe, wie wir es bei den Hottentotten in Kamerun erlebten, sodann nicht um ausschließliche, ebenfalls seltene Ansammlung der Pa. in Kapillarbezirken innerer Organe, wie z. B. des Gehirns. Wir sahen, daß in letzteren Fällen das Ch. unter Umständen auch versagen kann.

Wie SÉGARD aus Madagaskar berichtet, beginnen dort die Anfälle meistens als Remittens oder Kontinua, um in diesem Stadium 6—7 Tage zu verharren und dann erst den T.-Typus anzunehmen. Das Ch. sollte auf die Anfangsstadien der Infektion dort nur geringen Einfluß üben!! Vgl. dazu meine früheren, anders lautenden Angaben über Kameruner Perniziosa.

Die klinische Diagnose der typischen, also intermittierend verlaufenden Tertiana simplex und Quartana, bzw. Quartana duplicata, dürfte leicht sein, da keine andere Krankheit **längere Zeit hindurch** einen solchen eigenartigen, intermittierenden Fiebertypus zeigt, beginnend mit Frost, Hitze und Schweiß. Handelt es sich um Quotidianfiebertypus, bedingt durch T. duplicata oder Q. triplicata, können schon eher Verwechslungen mit anderen fieberhaften Erkrankungen vorkommen, wenn keine Blutuntersuchungen vorliegen. Vgl. Differentialdiagnose. Man denke aber stets daran, daß gerade bei M. der Anfall mit Vorliebe in die Vormittags- bis frühen Nachmittagsstunden fällt.

Milztumor ist ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel, wenn es sich um Erkrankungen in einer M.-Gegend handelt. An und für sich ist Milztumor selbstverständlich nicht für M. allein charakteristisch (vgl. Differentialdiagnose und OFFENBACHER (1920)).

Schwieriger ist manchmal
die klinische Diagnose der Perniziosa, insbesondere, wenn es sich um unregelmäßige Fieber handelt.

Das häufige Fehlen des Froststadiums, die lange Dauer des Fieberanfalles, die Kürze der Apyrexie, welche manchmal kaum angedeutet ist, der häufiger fehlende Nachweis eines Milztumors vermehren noch die Schwierigkeiten.

XXVII. Differentialdiagnose.

Die außerordentliche Mannigfaltigkeit der klinischen Symptome der M., welche das ganze Gebiet der inneren Medizin umfassen können, macht die Differentialdiagnose manchen anderen Krankheiten gegenüber nicht immer leicht. Dies insbesondere, wenn zurzeit Pa. im peripheren Blute nicht zu entdecken, sind und wir schnell therapeutisch handeln müssen, ferner, wenn wir, wie s. Z. im Weltkriege, mit dem gleichzeitigen Auftreten anderer fieberhafter, oft durchaus nicht gleich deutbarer Krankheiten rechnen müssen (CASTELLANI 1917).

A. Bakterielle Erkrankungen einschließlich Leberabszeß.

Eiterungsprozesse, bei denen es noch nicht zur Lokalisation gekommen ist, wie Pyämie, Puerperalfieber, Osteomyelitis, Septikämie, Endokarditis ulcerosa, Pyelitis, Paranephritis, Paratyphlitis. (In diesen Fällen fahnde man stets nach neutrophiler Leukozytose.)

Alle diese Erkrankungen können zum Teil deutlich intermittierenden Fiebertypus zeigen mit Frost, Hitze und Schweiß und auch Milztumor aufweisen.

Zur Differentialdiagnose gegenüber puerperaler Sepsis empfiehlt CLARK (l. c.) in M.-Gegenden Untersuchung des Plazentarblutes.

FORD operierte sogar einmal eine angebliche Perityphlitis, die sich nachher als Perniziosa herausstellte und beobachtete noch 4 ähnliche Fälle, ebenso BABINGTON bei T. und ZIEMANN bei Perniziosa. Vgl. auch ROSENBURG (1923). URCHS (1924) Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg., H. 2 sah bei starkem Milztumor während aktiver T. 1mal die Symptome einer Perforationsperitonitis. Ch.-Heilung.

Umgekehrt diagnostizierte ich bei zwei erst als M. gedeuteten Fällen aus der Neutrophilie eine auch zur Operation kommende Perityphlitis. HUNT beschreibt einen ähnlichen Fall.

Zystitis, unter dem klinischen Bilde der M. bei Kindern verlaufend, wurde ebenfalls gesehen, ebenso Pyelitis.

Leberabszeß.

Daß Fälle von Leberentzündung bzw. Leberabszeß mit der falschen Diagnose „Malaria“ in Zugang kommen, ist nicht selten.

Verf. erinnert sich zweier solcher Fälle, wo die Patienten wochenlang vorher wegen angeblicher M. in größten Mengen Ch. genommen hatten. Sorgfältige Blutkontrolle bzw. Probepunktion der Leber müssen bei Zeiten die Diagnose sichern, um nicht durch nutzloses Warten ein Menschenleben zu gefährden. Die klassischen **Symptome der Leberentzündung bzw. eines Abszesses, z. B. Schulterschmerz, können, ganz gegen die Angaben der Lehrbücher, zuweilen auch fehlen.** Die Diagnose wird noch schwieriger, wenn Mischinfektion von Leberabszeß mit M. vorliegt. Beispiel:

Pflanzer F., seit über 1 Jahr in ungesunder Pflanzung im Kamerungebirge lebend, hat seit einigen Wochen Diarrhöe, sonst keine Beschwerden. Colon ascendens etwas verdickt, Leber 2 Finger den Rippenbogen überragend, nicht druckempfindlich, leichter Milztumor, graues fahles Aussehen. Allgemeinbefinden angeblich ausgezeichnet, angeblich starker Appetit (Verlangen nach einem großen Beefsteak). Im Blute kleine und mittelgroße Perniziosapa. Temperatur 37,8. Abends gelbliche dünne Stühle ohne Blut, mit sehr spärlichen schleimigen Beimengungen. Am anderen Morgen plötzlich Exitus durch Herzlähmung. Bei der Sektion ein sehr großer Leberabszeß von der Größe einer Sektflasche, mit zottigen Wänden, ausgestopft mit Ruhramöben, begrenzt von dickem, fibrösem Gewebe. Im Dickdarm alte, vernarbte und frische Dysenteriegeschwüre.

Meistens wird außerordentliche Mattigkeit, Appetitlosigkeit und Aufstoßen, schneller Kräfteverfall, Druckempfindlichkeit und spontane Schmerzhaftigkeit der Lebergegend, Oberflächlichkeit der Atmung, Schmerzen, ausstrahlend nach den Schultern, besonders der rechten, sowie das Auftreten pleuritischer Erscheinungen an Leberentzündung, bzw. Abszeß, denken lassen. Wenn auch zweifellos bei Leberabszeß die erwähnten Symptome zeitweise nachlassen können, um verstärkt wiederzukehren, ist dieses unter Umständen intermittierende Verhalten doch nie so ausgesprochen wie bei den Symptomen der M.

Bei deutlicher Leberentzündung bzw. Abszeß, kommt es ferner, wie ich bisher in allen Fällen gefunden, zu einer im Vergleich mit der M. so hochgradigen Neutrophilie mit Verschiebung des Blutbildes nach links, daß dies direkt differentialdiagnostisch zu verwerten ist, auch gegenüber der einfachen Leberausschoppung infolge von M.

Tuberkulose, insbesondere Miliartuberkulose,

kann klinisch außerordentlich an M., insbesondere Perniziosa, erinnern.

CRAIG sah bei über 150 kranken amerikanischen Soldaten, die als angeblich Tuberkulöse und chronisch Dysenteriekranke usw. von den Philippinen als Invalide zurückgeschickt wurden, als einzige wirkliche Ursache ihrer Erkrankung die Perniziosa bzw. T. Bei einem Neger in Deutschland, bei dem Milztuberkulose zu Milztumor mit Mononukleose geführt hatte, mußte ich anfangs außer an Kala-Azar auch an M. denken.

Typhus abdominalis, Paratyphus, Kolibazillosen, Cholera, Dysenterie.

Typhus abdominalis kann, wenn der Fall im Stadium der steilen Kurven in Zugang kommt und Exanthem noch wenig oder gar nicht vorhanden ist, an M. denken lassen (vgl. BILLET und BATES).

Cholera, besonders aber Dysenterie

werden öfter mit M. verwechselt.

Beispiel: Kellner F. in Kamerun, etwa 1 Jahr dort. Keine Prophylaxe, mehrfach nur leichte Fieber. In Zugang mit Diagnose „Dysenterie". Erst 2 Tage krank mit blutigen Stühlen. Tiefste Apathie, völliges Vorhandensein des Bewußtseins, Temp. 35,8. Große Mengen fast rein blutigen Stuhls, mit geringen schleimigen Beimengungen, innerhalb 2 h nach der Aufnahme 1½ Stechbecken voll, Puls kaum fühlbar, Gesicht wachsbleich. Im Blute ungeheure Mengen von Perniziosapa. in fast allen Stadien, nur nicht in der Sporulation. Im Stuhl enorme Infektion der r. Bl. Hoher Tannineinlauf, Ch. sofort intramuskulär, Einwickeln der hochgelagerten Extremitäten, schnelle Heilung.

Da in M.-Gegenden sehr häufig, namentlich in Jahreszeiten, die zu Erkältungen führen, die M. mit Diarrhöe verläuft, muß dort prinzipiell jeder Fall von Diarrhöe auch mikroskopiert werden.

Ähnliches war während des Weltkrieges auch auf dem Balkan und in der Türkei notwendig. (Vgl. EUGLING sowie ZWEIG und MATKO.) VON DEM BORNE, KUNST und KIEWIET DE JONGE sahen in Java Perniciosa cholerica, die klinisch gar nicht von echter Cholera zu unterscheiden war.

Maltafieber,

welches zweifellos einen viel größeren Verbreitungsbezirk hat, als früher angenommen wurde, und welches Verf. auch in Kamerun gefunden hat, wird trotz des mangelnden Pa.-Befundes und der so typischen wellenförmigen Fieberkurve noch häufig mit M. verwechselt (vgl. Abschnitt „Maltafieber" im Handbuch).

Meningitis kann verwechselt werden mit Perniziosa mit meningitischen Symptomen. Die Jahreszeit, das Fehlen von Meningitis in der Umgebung, vorhergegangene M., besonders solche mit zerebralen Symptomen, sind in Rechnung zu ziehen.

Ich beobachtete eine Meningitis während des Weltkrieges mit deutlich intermittierendem Fieber, zeitweise mit starker Andeutung von T.-Typ, leichtem Milztumor und Schüttelfrösten.

Tetanus. Verf. hatte einen Tetanusfall erhalten aus dem Süden Kameruns mit der Diagnose „Malaria". Anamnese und ein sehr geringer Grad von Milztumor konnten darauf schließen lassen. Man beschrieb bekanntlich eine M. tetanica. Das ständige Auftreten der schweren und typischen, von der Kaumuskulatur ausgehenden und später auf Nacken- und Rückenmuskulatur übergehenden Krampfanfälle, der stets negative Blutbefund sicherten die Diagnose Tetanus gravis. Heilung durch BEHRING'sches Serum.

Pest ist nach CONNOR ebenfalls schon für M. gehalten wiorden, zumal wenn die Drüsenschwellungen nicht ausgeprägt waren, ebenso Influenza.

M. WEINBERG (1920) sah Ende 1918 bei 500 Grippefällen (Nähe von Konstantinopel) sogar 80% Pa.-Träger, BRAUNS (1922) 1 Fall wahrscheinlicher Grippe, der ganz im Tertianatyp verlief! (Encephalitis lethargica kann unter Umständen ohne Blutuntersuchung auch zu Verwechslung Anlaß geben.)

B. Protozoenerkrankungen.

Trypanosomiasis. Seitdem wir wissen, daß das erste Stadium viel akuter und fieberhafter einsetzt, als man früher annahm, ist Trypanosomiasis oft schon mit M. verwechselt worden. Bei Trypanosomiasis haben wir bekanntlich auch Milztumor, Anämie und Mononukleose. Das Entscheidende bleibt der Pa.-Befund und die lokale Beschränkung der Trypanosomiasis (einschließlich Chagas-Krankheit) auf gewisse Gegenden. Vgl. dieses Handbuch.

Leishmania-Erkrankungen führen, wie M., zu (wenn auch unregelmäßigem) Fieber, Anämie, Mononukleose und Milz(und Leber-)tumor, kommen aber differentialdiagnostisch mehr

bei **chronischer** M. in Frage. Der klinische Unterschied ist, namentlich im Kindesalter, nicht immer ganz leicht.

Man bedenke indes die Verschiedenheit der Pa. und der Ch.-Wirkung und die lokale Beschränkung der Kala-Azar-Erkrankungen.

Ähnliches trifft für die kala-azarähnlichen Erkrankungen, ohne Kala-Azarpa., zu, wie sie GABBI als Spleno-epatomegalia con varietà poliadenitica, Day und FERGUSON erwähnt haben.

Die Gruppe von Morbus Banti, Anaemia splenica, GAUCHER'sche Krankheit, hier anhangsweise erwähnt, unterscheidet sich, ganz abgesehen von dem fehlenden Pa.-Nachweise, schon durch die Vorgeschichte und den chronischen Verlauf. Vgl. auch die von SEYFARTH in Südbulgarien gesehene Splenomegalie.

Akute fieberhafte Leukämie usw. kann bei genauem Festhalten der für M. gegebenen diagnostischen Momente auf die Dauer und bei mehrfacher Untersuchung nicht zu Verwechslungen Anlaß geben. Vgl. auch die Referate von A. v. TORDAY. Es handelt sich, abgesehen von der scheinbar nicht seltenen, relativ gutartigen Splenomegalie Chinas, im ganzen doch um seltenere Erkrankungen.

C. Spirochäten-Erkrankungen.

Lues. Die zuweilen unter Schüttelfrösten einhergehenden Spätformen maligner Lues sind in Malarialändern nicht selten schon für M. gehalten worden. Ich selbst beobachtete einen solchen, gegen Hg resistenten Fall, vor Einführung des Salvarsans in Kamerun bei einem Europäer, bei dem es zu immer erneutem Ausbruch von anfangs nicht erkannten syphilitischen Hautgeschwüren unter außerordentlich regelmäßig intermittierenden Schüttelfrösten kam, zuweilen mit Andeutung von T.-Typ.

Auch Lebersyphilis kann M. vortäuschen. KLEMPERER behandelte einen solchen durch Milztumor ausgezeichneten Fall, der in Südafrika fälschlicherweise als M. aufgefaßt und mit Ch. behandelt worden war, ebenso MENSE.

Übrigens kann es auch bei Leberzirrhose zu intermittierendem Fieber von meist quotidianen Typus kommen, ohne daß sich Malariapa. nachweisen lassen.

Rückfallfieber und Zeckenfieber.

sind außer durch den typischen Fieberverlauf schon durch den leichten Spirochätennachweis gekennzeichnet.

Gelbfieber und Icterus infectiosus (WEIL'sche Krankheit) vgl. unter Schw.

Febris quintana,

gekennzeichnet durch meist mit Schüttelfrost beginnende Fieberanfälle von durchschnittlich 2 bis 3tägiger Dauer in regelmäßigen Abständen, meist 5tägigen, verbunden mit heftigen Schienbeinschmerzen, Milzschwellung und Hyperleukozytose. Das ständige Fehlen der Malariapa. läßt die Krankheit leicht von M. unterscheiden. Dieselbe ist bekanntlich während des Weltkrieges sowohl in Rußland und Polen wie an der französischen Front beobachtet worden.

D. Helminthen-Erkrankungen.

Ankylostomiasis wird, da ebenfalls enorm verbreitet, klinisch in den Tropen leider noch vielfach mit chronischer M. verwechselt. Sorgfältige Blut- und Stuhluntersuchung auf Eier daher erforderlich.

Filariakrankheit, besonders scheinbar *Filaria perstans*, kann klinisch an M. erinnern, wenn es bei völligem Mangel anderer klinischer Symptome zu starkem Frost, Hitze und Schweiß kommt.

Auch kann ausgesprochenes Krankheitsgefühl bestehen. Der Fiebertypus kann remittierend, aber auch intermittierend sein, von Quotidian- und T.-Charakter. Auch trockener typischer Husten kann während der Anfälle genau wie bei der M. perniciosa auftreten. ZIEMANN (1905).

Ascaris-lumbricoides-Infektion konnte in einem Falle ARMSTRONGS (1923) klinisch ebenfalls sehr an M. erinnern. (Schüttelfröste, intermittierendes regelmäßiges Fieber, allerdings kein Milztumor.)

Trematoden, wie *Clonorchis sinensis* und *Schistosomum japonicum*, die ebenfalls zu Milztumor und Fieberstörungen führen können, haben mehr lokale Bedeutung.

Anhang: In der brasilianischen Provinz Minas Geraes haben nach DE PASSOS MOJO auch schon Koleopterenlarven im Darm zu Fiebererscheinungen geführt, die anfangs ohne Blutuntersuchung für malarisch gehalten wurden.

E. Fieberhafte Erkrankungen mit bekannten, aber noch nicht näher erforschten Erregern.

Die betreffenden Erreger kommen differential-diagnostisch auch gegenüber den Malariapa. in Frage.

a) *Histoplasma capsulatum*, wohl sicher zu den Blastomyzeten gehörend, wurde von BATES in Panama in einem Falle bei der Sektion in inneren Organen gefunden, nachdem vorher aus klinischen Gründen M. angenommen worden war.

b) *Ovoplasma anucleatum*. Als solche beschrieb DE RAADT Pa. in Milzausstrichen fieberhaft verlaufener Fälle bei Eingeborenen aus Java und Borneo mit Milz- und Leberschwellung. Es waren bis zu 3 μ große, in der Mehrzahl extraglobuläre, meist ringförmig aussehende, grampositive, Knospung aufweisende Körper, die von v. PROWAZEK entweder als Vertreter einer neuen Protozoengruppe oder als Hefezellen gedeutet wurden. Ich halte sie mit DE RAADT für Hefezellen.

Im Blute von Patienten mit chronischer Diarrhöe will FLEISCHER auch sproßpilzähnliche Gebilde gefunden haben. Der geübte Forscher wird derartige Formen wegen des Mangels an Pigment, wegen der mehr ovalen Form der starren Wandung gleich von Pa. trennen können. Immerhin können runde, kleine Sproßpilze, die gerade auf r. Bl. liegen, bei Verwendung von verunreinigtem Wasser bei der Färbung zu Täuschungen Anlaß geben.

c) *Haemozytozoon brasiliense*, von FRANCHINI in einem Falle aus Brasilien beschrieben, bei dem es zu Fiebersteigerung, Abmagerung mit Anämie und Milztumor, sowie Drüsentumor am Halse gekommen war. Es handelt sich um einen Pa., der meistens frei, einige Male in den r. Bl., sehr selten in den Leukozyten erschien und auch bei Leberpunktion wahrnehmbar war. Im peripheren Blute war er nur im Fieberstadium nachzuweisen. Im gefärbten Präparat handelte es sich um oblonge oder birnenförmige Gebilde mit schwarzem Pigment, oft mit zwei Chromatinflecken, einem größeren und einem kleineren, in dem blauen Plasmaleibe. Vgl. bei FRANCHINI.

d) *Toxoplasma pyrogenes*. CASTELLANI beschrieb noch bei einem Singalesen mit Fieber und Milztumor, der nach Ch. nicht zurückging, im Blute vereinzelte, 7—12 μ große, mit reichlichem Chromatin besetzte, Ch.-resistente Körper, ebenso im Milzausstrich. Es fanden sich außerdem aber noch im Milzausstrich rundliche, bis halbmondförmige Körper mit dicken Chromatinkörnchen, die er für Toxoplasmen hält. (Vgl. auch Taf. V, 49—52.) Nach PLIMMER sollen dieselben den Hämogregarinen näher stehen als den Hämosporidien. CHALMERS (1920) sah ähnliches einmal im Sudan in der Milz eines Farbigen.

Diesen von CASTELLANI beschriebenen ovalen Gebilden ähnlich waren auch die Pa., die FEDOROVITCH im peripheren Blute eines 10jährigen Kindes in der Küstengegend des Schwarzen Meeres, das an fieberhafter Splenomegalie erkrankt war, fand. Vgl. auch ARCHIBALD u. SUSU (1924).

e) Hämogregarinen im Blute des Menschen kommen angeblich ebenfalls differentialdiagnostisch in Frage, z. B. *Haemogregarina eliptila* (vgl. SERGENT & PARROT 1922). Die Pa. teils frei, teils in den r. Bl.(?) Mit richtigen Malariapa. nicht zu verwechseln, ferner *Haemogregarina hominis* KREMF (1917), *Haemogregarina inexpectata* ROUBAUD (1919) (nach CASTELLANI vielleicht identisch mit seinem *Toxoplasma pyrogenes*). **WENYON (1923) rät zur Skepsis.** (Trop. Dis. Bull. Vol. 20. N. 10).

f) Flagellaten beobachtete LEGER (1919) in Guyana bei einer langdauernden fieberhaften tödlichen Erkrankung, wo Malariapa. und Ch.-Wirkung fehlten, einmal im Endstadium im peripheren Blute, sowie später auch in der Leber (mit Kern und Blepharoplast, z. T. auch mit Geißel, 3,5—7,5 μ lang), PENTIMALLI (1923) trichomonasähnliche Flagellaten. (Ich selber

beobachtete in einem Blutpräparat Flagellaten, die ganz zweifellos durch Verunreinigung des H_2O der Farblösung hineingekommen waren.)

In allen diesen Fällen handelte es sich um vereinzelte Erkrankungen in ganz bestimmten Gegenden, die schon deswegen differentialdiagnostisch in der Praxis bisher keine Bedeutung gewinnen konnten.

Die von Woolley, Kopanaris und Cropper in gewissen Fällen fieberhafter Erkrankungen beschriebenen parasitären Gebilde bedürfen noch durchaus der Bestätigung.

(Erwähnt seien zum Schluß noch kurz aus morphologischen Gründen die abgerundeten Formen, die bei man verschiedenen Trypanosomeninfektionen in inneren Organen gefunden hat und die von Carini und Maciel als *Pneumocystis carini* Delanoë, als besondere Pa., die wahrscheinlich auch beim Menschen vorkämen, aufgefaßt werden.)

F. Stoffwechsel-Erkrankungen.

Beri-Beri kann eine Neuritis bedingen, die von M.-Neuritis nicht zu unterscheiden ist, vgl. unter „Folgeerscheinungen der M. bei den einzelnen Organen“.

G. Krankheitsgruppen verschiedener Ätiologie.

Intoxikationen vom Darm aus und Colitis mucosa können nach Couto ebenfalls M. vortäuschen (natürlich nur bei Nachlässigkeit des Arztes), ebenso

Nieren- und Gallensteinkolik, Magengeschwür, akute Gastritis, Magenkrisen der Tabiker, wenn sie mit Schüttelfrost einhergehen. Die Anamnese, der Ort der Erkrankung, der spätere Verlauf, der negative Blutbefund sprechen gegen M.

Morbus maculosus Werlhofii, Peliosis rheumatica.

Man hat bekanntlich auch Perniziosen mit Hämorrhagien in der Haut und den Schleimhäuten. beschrieben. Diese Fälle scheinen indes sehr selten zu sein. Die Wirkungslosigkeit des Ch., der weitere klinische Verlauf, der positive oder negative Blutbefund werden die Diagnose sichern.

Ich selbst beobachtete 1903 im Kamerungebirge das gehäufte Auftreten von Peliosis rheumatica, bei der die Gelenkerscheinungen gegenüber dem Erythem sehr in den Hintergrund traten, und wo die Betreffenden selbst an M. dachten.

Apoplexie, Insolation, Bulbärparalyse, akutes Delirium, Urämie sind ohne Blutuntersuchung ebenfalls schon mit M. verwechselt, ebenso

Hysterisches Fieber, von einigen mit Skepsis betrachtet. (Levison, Medical Record, 30. April 1910.) Der völlige Mangel aller sonstigen klinischen M.-Symptome, der negative Blutbefund, die außerordentliche Labilität des Nervensystems, das Nichtvorhandensein einer Beziehung zu Puls und Atmung, die Ungleichheit der Temperatur auf beiden Körperhälften, schließen M. aus.

Urethralfieber kann auch unter Schüttelfrost einsetzen.

Als ich bei einem Matrosenartilleristen, der schon an M. gelitten hatte, die Bougierung vornahm, kam es zu einem Urethralfieber bis 40,2°. Ohne Kenntnis des letzteren nahm ich damals anfangs auch erst M. an. Die Blutuntersuchung schloß solche aus, und das Urethralfieber ließ sich experimentell immer aufs neue erzielen.

Hitzschlag ist schon häufig mit M. comatosa (vgl. diese) verwechselt worden, ebenso Trunkenheit. (Vgl. Smith).

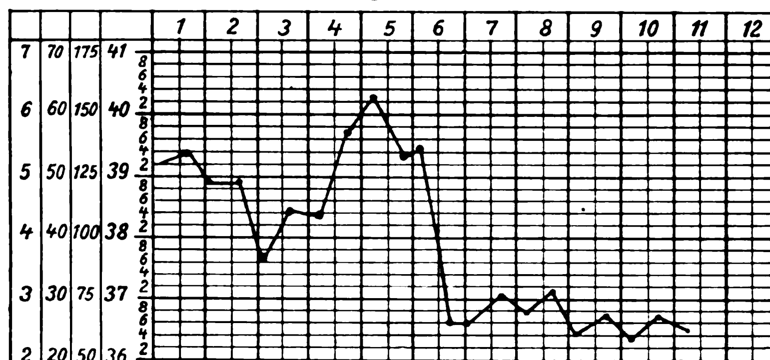
Polyglobulie. 1903 wurde von mir ein Fall bei einem Neger aus Oberguinea beobachtet, der seit längerer Zeit über Herzklopfen und Stiche in der Milz- und Lebergegend sowie über zeitweises Fiebergefühl klagte und angab, er hätte M. Die Untersuchung ergab typische Polyglobulie, keine M. Es war dies der erste beim Neger erwähnte Fall.

Nach Erich Meyer wäre sie in manchen Stadien der M. beobachtet worden. Ich kann das durchaus nicht bestätigen. Einer meiner späteren Fälle war fälschlicherweise wegen seines enormen Milztumors und anfänglicher T.-Steigerungen als M. aufgefaßt worden.

H. Krankheiten mit bisher unbekannten oder noch zweifelhaften Erregern.

Fleckfieber, Dengue- und Pappataoi-Fieber, sowie verwandte Formen können im Beginn, ohne Blutuntersuchung, klinisch an M. erinnern. Kennzeichen des letzteren „Konjunktivitis, Gliederschmerzen, Pulsverlangsamung (60—80), hochgradige Leukopenie und Fehlen des Milztumors". Die Anamnese, das epidemische bzw. endemische Verhalten, der weitere klinische Verlauf werden auch ohne Blutuntersuchung die Diagnose schließlich entscheiden, selbst wenn es zu Fieberkurven kommt, die äußerlich an M. erinnern. Vgl. betr. Dengue Fig. 109.

Fig. 109.



Fall von Dengue-Fieber nach Bouché.

Hält man sich an die Forderungen der M.-Diagnose, wird man auch die vielen Fieber unbekannten Ursprungs von M. mehr und mehr trennen lernen. Vgl. Craig (1923), ferner Trop. Dis. Bull. 1918—1920.

Es verbergen sich darunter öfter Koli-Bazillosen, Typh. abdom., Paratyphus, Proteus, Dengue- und Pappataci- bzw. dem ähnliche Fieber, Kala-Azar, Splenomegalie, Kedani-Fieber und Abart desselben in Sumatra (vgl. Schüffner). Oft haben solche Fieber ihren besonderen Namen nach einer bestimmten Örtlichkeit oder Person, wie z. B. Jangtse-Fieber (infolge Distom. japonic.), Andamanen-Fieber (vgl. Woolley), Maxwell'sche Krankheit in China und Formosa (mit unregelmäßigem Fieber, Leberzirrhose, Milzschwellung und Aszites, vgl. Maxwell), Tientsin-Fieber (vgl. Fox), Tripolis-Fieber (vgl. Gabbi), eine typhomalaria-ähnliche Erkrankung in Hanoi in China (vgl. Gauducheau) usw.

An M. erinnert auch eine von Nicolas in Neu-Kaledonien unter dem klinischen Bilde der M. verlaufende Erkrankung ohne Pa.-Befund.

Die Krankheiten unbekannten Ursprungs können manchmal Kurven zeigen, die z. T. bzw. zeitweise deutlich regelmäßig intermittierenden Tertiancharakter zeigen. Ein solches Beispiel erlebte ich im Kriege 1916 in Saarburg i. Lothr. bei einem Soldaten, bei dem wochenlang regelmäßig intermittierendes Fieber z. T. im T.-Typ bestand, mit Schmerzen in den Gelenken und einem eigenartigen, bisher nie beschriebenen Exanthem, flohstichähnlich, zuweilen urtikariaähnlich, manchmal einer Roseola syphilitica ähnelnd. Manchmal war die Farbe rötlich, manchmal bläulich-rötlich. Die Exantheme bzw. Urtikariastellen waren oft außerordentlich schmerzhaft, und betrafen durchaus nicht etwa die Umgebung der Gelenke sondern Brust, Bauch, Rücken und Streckseite der Extremitäten. Blutbild: Mäßige Mononukleose, kein Milztumor. — Es handelte sich hier zweifellos um eine Krankheit sui generis noch unbekannten Ursprungs, da Lues auszuschließen war.

Noch manche andere wenig bzw. gar nicht bekannte Krankheit in den Tropen wird infolge besserer Erforschung sich noch von der M. unterscheiden lassen. Vgl. z. B. auch die von Breinl (Referat i. Trop. Dis. Bull. V. 6, 1915, S. 353) beschriebene Gobora in Britisch Neu-Guinea und die Tebi-Krankheit, ferner die von Pietroforte in Massaua (Rotes Meer) beschriebene „Febbricola intermittente tropicale" (low intermittent non malarial fever der Engländer), die auch in Ceylon und Indien voraussichtlich vorkommt und durch unregelmäßiges Fieber, Schwellung der Milz und

Lymphdrüsen und die deutliche Anämie gekennzeichnet ist. (Vgl. auch GABBI, Mal. e mal. d. paesi caldi 1915. V. 6. N. 5—6.)

Ein an Perniziosa erinnerndes, aber durch Ch. nicht beeinflußbares Krankheitsbild von unbekannter Ätiologie in Siam beschrieb auch MENDELSON (1922). Sehr hohes Fieber mit unbestimmten rheumatischen Erscheinungen, starker Leukopenie und Lymphopenie und mäßiger Eosinophilie. Prognose sehr gut.

Zu erwähnen wäre noch eine von PARANHOS und anderen in Brasilien beschriebene schwere perniziöse Anämie bei Kindern, deren Ursache nicht auf M., Tuberkulose, Blut- oder Darmparasiten zurückgeführt werden kann, aber in ½ bis 2 Jahren heilbar ist; ferner auch die auf den Menschen übertragbare infektiöse Anämie der Pferde.

Verruga peruviana, bzw. Oroyafieber.

Die Differentialdiagnose dürfte meistens leicht sein, da beide Krankheitsbilder nur in wenigen bestimmten Gegenden Amerikas vorkommen. Auch hier kommt es zu Anämie, Fieber, Schwindelgefühl, rheumatischen Schmerzen und Vergrößerung von Leber und Milz, **indes auch zur Vergrößerung der Lymphdrüsen, welche sich bei M. nicht findet.** Bei Ausbruch der Hautverruga ist jeder Zweifel in der Differentialdiagnose ja ausgeschlossen. Ch. bleibt ohne Wirkung.

Die runden oder stäbchenförmigen Erreger, *Bartonia bacilliformis*, die man im Blut, Lymphdrüsen und Milz gefunden haben will, können nie und nimmer mit unseren wohlcharakterisierten Malariapa. verwechselt werden. Vgl. Literatur darüber im Tropic. Dis. Bulletin 1915; ferner MARTIN MAYER (1921).

Die Rattenbißkrankheit, die Kedani-Krankheit, sowie die verwandte „Scharabeule" könnten nur im Anfange wegen des Frost- und Hitzestadiums und der Allgemeinerscheinungen an M. denken lassen. Bei den beiden letzteren muß das Auftreten des primären, kleinen Geschwürs, das Entstehen einer davon ausgehenden Lymphadenitis, der dann folgende Hautausschlag und vor allen Dingen das Fehlen der Pa. vor Verwechslungen schützen. Vgl. RISSOM (1918).

Schlußsatz betr. Diagnose und Differentialdiagnose.

Wir haben gesehen, welch ungeheure Menge von Krankheiten eine Verwechslung mit Malaria im klinischen Sinne zuläßt, wie enorm mannigfaltig diese selber sich äußern kann, wie sie das ganze weite Gebiet der Pathologie als solches erschöpft. Wer daher M. behandeln und bekämpfen will, waffne sich mit dem gesamten Rüstzeug des modernen Pathologen.

XXVIII. Prognose der Malaria.

Dieselbe ist verschieden je nach der Art der Pa., Konstitution, Lebenshaltung und Alter des Kranken, Dauer und Ort der Infektion und Jahreszeit (ob in der eigentlichen Fieberzeit zum Ausbruch kommend oder nicht). Die Erkrankung an Q. und meist auch an T. ist, wie schon erwähnt, an und für sich fast niemals lebensgefährlich, indem trotz ungenügender oder gänzlich mangelnder Behandlung solche Patienten monate-, ja jahrelang ihre Infektion mit sich herumschleppen können.

Verf. sah solche Fälle in Italien noch 1897 zu Dutzenden. MARCHIAFAVA erwähnt einen Fall von BARKER, wo ein wegen M. wochenlang nicht behandelter Nephritiker erst einer Streptokokkenseptikämie erlag, ohne daß es zu perniziösen Symptomen gekommen wäre. Vgl. Kap. XIV u. XV.

Bei T. und Q., mit weniger Sicherheit bei den Perniziosa-Neuerkrankungen kann man mit einiger Wahrscheinlichkeit aus der Menge der Schizonten auf die mehr oder weniger erhebliche Schwere der Anfälle schließen.

Auch gelingt es dem Geübten bei Q. leicht, den Ausbruch auf 2—4 h vorher

genau vorherzusagen, vorausgesetzt, daß vorwiegend Schizonten im Blute vorhanden sind, bei T. auf 4—6 h. Es ist das wesentlich Sache der Übung.

Bei der Perniziosa gelingt das mit einiger Sicherheit auf etwa 4—5 h vor dem Anfalle nur dann, wenn das Fieber intermittierenden Typus zeigt, und wenn im Blute als einziger Befund große Ringe oder Scheiben mit Pigmentkorn (Schizonten) erscheinen.

Das prognostisch wichtige Nahen lebensgefährlicher Symptome bei Perniziosa haben wir bereits früher erörtert. Nach Benhamou, Jahier u. Berthelemy (1921) soll der Harnstoffgehalt des Blutes prognostisch wichtig sein bei Perniziosa. Bei einem Schwanken zwischen 0,27 bis 0,52 % oder wenig mehr während des Fiebers soll die Prognose selbst bei Koma und zahlreichen Pa., gut sein (bei genügender Ch.-Dosierung), dagegen bei schnellem Ansteigen bis 2 % auch bei energischer Chininbehandlung ernst werden.

Findet man dann außerdem noch Perniziosa-Sporulations-Formen im peripheren Blute, was eine Steigerung der Symptome in den nächsten h. erwarten läßt, so trübt sich die Prognose noch mehr, ebenso, wenn schon ein oder mehrere solche bedrohlichen Anfälle vorhergegangen. Trotzdem können die meisten Formen der eigentlichen Perniziosa noch zur Heilung kommen, falls sofort energische sachverständige ärztliche Hilfe zur Stelle ist. Trifft letztere Voraussetzung zu und handelt es sich um ein sonst gesundes Individuum mit Perniziosa-Neuerkrankung, dann darf es, ohne Verkettung ungünstiger Umstände, zu keinem Exitus kommen.

Gewöhnlich schwinden mit dem Heruntergehen der Temperatur auch bei der schwersten Perniziosa die bedrohlichen Symptome.

Die Prognose der Folgen der M. haben wir schon bei den Erkrankungen der einzelnen Organsysteme erörtert, besonders diejenige der zerebralen und nervösen Symptome.

Die Kachexie gibt nach Marchiafava bei entsprechender Behandlung, Verbesserung der Ernährungsverhältnisse und Luftwechsel keine letale Prognose.

Ist die M. mit anderen Krankheiten kompliziert, so richtet sich natürlich die Prognose nach der Art dieser Komplikationen und der Konstitution des betreffenden Kranken.

Äußerst ungünstig können die Fälle verlaufen, wo sich die Wirkungen der perniziösen M. mit denen der Insolation verbinden, bzw. wenn besonders starke Senkung des Blutdrucks erfolgt.

Nach Stuhlmann (1923) l. c. würde die allmähliche Verlangsamung der Senkungsgeschwindigkeit im Laufe einer M.-Behandlung und ihre Rückkehr zur Norm ein sicheres Zeichen sein, daß wieder normale Blutverhältnisse eingetreten sind.

XXIX. Spontanheilung.

Eine Spontanheilung kommt sicher vor. Osler beobachtete in Baltimore unter 58 sich selbst überlassenen Fällen 11 Spontanheilungen. Diese Spontanheilung ist aber fast nie eine absolute. Wir müssen also unterscheiden zwischen einer

1. absoluten, d. h. nicht durch Medikamente bewirkten Spontanheilung, bei der es nach ein oder mehreren Anfällen zur völligen Heilung kommt, ohne Rezidive,

2. relativen, bei der es nur augenblicklich zum Schwinden der Anfälle kommt, und wochen- und monatelang immer wieder neue Anfälle auftreten.

Bei Europäern auf die Erstere zu rechnen, wäre direkt ein Verbrechen.

Verf. beobachtete in Kamerun einige Europäer, die entschlossen waren, auf Grund der früheren KOCH'schen Mitteilungen über unbeeinflußte tropische M. zunächst kein Ch. zu nehmen. Die Folge war, daß aufs allerschleunigste Ch. gegeben werden mußte.

Gerade diese Fälle zeichneten sich später durch eine seltene Hartnäckigkeit aus.

Im übrigen steht, wie auch CREMONESE (1921) hervorhebt, die Spontanheilung in engster Beziehung zum Grade der Antikörperbildung. (Fehlen diese dauernd, kommt es zur Kachexie.)

Wie sehr gute Verpflegnng und Hospitalpflege bei heruntergekommenen Kranken die Neigung zur Spontanheilung befördern, zeigen auch die Ausführungen NOCHT's über die Tropenmalaria bei Seeleuten.

Vgl. ferner den Abschnitt über Immunität.

Literatur.

über Diagnose, Differentialdiagnose, Prognose und Spontanheilung.

(Vgl. auch hinter Prophylaxe-Literatur.)

1919 ABL, R., Über die Anwendung des Adrenalins bei Malaria. Münch. m. W. V. 66. N. 7.

1913 ACTON, H. W. u. KNOWLES, R. The diagnosis of latent malaria. Ind. Jl. med. Res. S. 167.

ANDERSON, A. GREIG, Malaria in Macedonia, 1915—1919. Pt. 2. Clinical Observations on the Treatment of Malaria in Macedonia. Jl. Roy. Army Med. Corps. B. 38. N. 1.

1917 ANTIĆ, D. und NEUMANN, S., Über Malaria und die diagnostische Bedeutung der Urobilinogenurie bei Malaria. Med. Klinik. S. 913.

1924 ARCHIBALD & SUSU, A sporozoon from the Spleen of a Case of Splenomegaly in the Sudan. Transact. R. Soc. of Trop. Med. u. Hyg. Vol. XVII. N. 8.

1923 ARMSTRONG, J. S., Notes on a case of ascariasis simulating malarial fever. Transact. of the Royal Soc. of Trop. Med. a. H. N. 1 u. 2.

1901 ASCOLI, M., Bulletino della società medico-chirurgica di Pavia. Seduta del 18 Gennaio.

1913 ATKINSON, J. M., A Clinical Test for Malaria-Fever. Lancet 28. Juni.

1914 BABINGTON, W. H., Appendicitis simulated by Malaria. Jl. R. Army Med. Corps. Januar.

1910 BAERMANN, G., Die WASSERMANN-NEISSER-BRUCK'sche Reaktion in den Tropen. M. m. W. 41.

1913 BATES, J. P., A review of a clinical study of malaria fever in Panama. J. trop. med. a. hyg. N. 10.

1914 Derselbe, A Review of a Clinical Study of Malaria Fever in Panama. Proc. of the Med. Assoc. of the Isthmian Canal Zone. Vol. V. Teil 2. S. 115.

1917 BAUER, Über Mobilisierung von Malariaparasiten im Blute. Wien. klin. Wochenschr. N. 4.

1915 BIGLIERI, R., Über spontane Hämagglutination bei Malaria. Wien. klin. Wochenschr. N. 39.

1909 BLASI, D. DE, Emolisine e sostanze con azione antiemolitica nel siero dei malarici. Atti della Soc. per gli Studi della Malaria. V. 9.

1910 Derselbe, La reazione di WASSERMANN nei malarici. Ebenda. V. 11.

1909 BOEHM, W., Malaria und WASSERMANN'sche Reaktion. Malaria. B. 1. H. 3.

1922 VAN DEN BRANDEN, F. & VAN HOOF, La Paludisme peut-il fausser le résultat de la séro-réaction de BORDET-WASSERMANN? Ann. d. l. Soc. Belge de Méd. Trop. B. 2. N. 1.

1922 BRAU, P., Paludisme à falciparum. Diagnostic et traitement. Bull. Soc. Path. Exot. V. 15. N. 9.

1922 BRAUNS, W., Zwei Krankheitsfälle mit malariaähnlichem Fieber. Deutsch. Med. Woch. N. 9.

1921 BROUGHTON, ALCOCK N., Laboratory observations on latent malaria in soldiers returned to England. Their relations to clinical observations and the value of the large mononuclear cell count. Journ. of trop. med. a. hyg. B. 24. N. 10.

1924 BUSINCO, A. e FOLTZ, Sifilide e malaria. Valore degli esami biologici. Policl. sez. prat. B. 31. N. 5.

1904 CAPOGRASSI, A., Valore diagnostico del potere agglutinante del siero del sangue dei malarici sui globuli rossi. Atti della Società per gli Studi della Malaria. S. 65.

1914 CARINI, A., e MACIEL, E., Sobre o „Pneumocystis Carini". Ann. Paulistas de Medic. e Cirur. B. 2. N. 6. 2. Jahrg.

1907 CASAGRANDI, Sulla diagnose della malaria latente. Bolletino della Società fra cultori delle Scienze mediche e naturali in Cagliari. N. 4.

1914 CASTELLANI, Note on certain protozoa-like bodies in a case of protracted fever with splenomegaly. Journal of trop. med. a. hyg. B. 17. N. 8. S. 113—114.

1917 CASTELLANI, A., Notes on Tropical Diseases met with in the Balcanic and Adriatic Zones Jl. Trop. Med. u. Hyg. V. 20. N. 14.

1902 CELLI, A., CARDUCCI, A., CASAGRANDI, O., Primi tentativi di ricercha di una emolisina nella malaria. Ann. d'igien. speriment. V. 12. Fasc. 2. S. 215.

1903 Dieselben, Ulteriori tentativi per la ricerca di una emolisina etc. nell'infezione da malaria. Atti della società per gli studii della malaria. V. IV.

1920 CHALMERS, A. J., Toxoplasma pyrogenes Castellani. Journ. Trop. Med. and Hyg. B. 23.

1915 CLARK, H. C., The diagnostic value of the placental blood film in aestivo-autumnal malaria. Journ of experim. Med. V. 22.

1913 CONNOR, Referat Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. B. 17. S. 300.

1913 COUTO, M., Die Febris intermittens perennis der Colitis mucosa. Dtsch. med. Wschr. N. 16.

1923 CRAIG, H. F., Imperfected differentiated Fevers on the Tropics. Vol. III. Monographie BYAM & ARCHIBALD.

1921 CREMONESE, GUIDO, Der Mechanismus des Malariafiebers. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektkr. N. 3.

1905 CROPPER, J., Note on a form of Malarial Parasite found in and around Jerusalem. Journ. of Trop. Med. S. 132. V. 8 und Journ. of the Royal Inst. of Public. Health. Februar 1907.

1909 DAY und FERGUSON, An account of a form of Splenomegaly with Hepatic Cirrhosis, endemic in Egypt. Ann. of Trop. Med. a. Parasitol. V. 3. N. 3.

1919 DAZZI, A., Le Iniezioni di adrenalina per la diagnosi di malarialatente. Policl. Sez. Prat. N. 48.

1917 v. DRAGA, Die experimentelle Aktivierung latenter Malariafälle. Wien. klin. Woch. 1917. S. 102.

1918 DORENDORF u. MADER, Zur Diagnose d. latenten M. u. Salvarsantherapie d. T. B. kl. Woch. N. 38.

1917 EUGLING, M., Malaria und ihre Verhütung. Wien. klin. Wochenschr. N. 3.

1916 FEDOROVITCH, Hémoparasites trouvés dans un cas de fièvre chronique. Ann. l'Inst. Past. V. 30.

1921 FENDEL, H., Über zwei eigentümliche Fälle von Febris intermittens. Münch. m. Woch. N 25.

1922 FERNBACH, H., Akute gelbe Leberatrophie, Malaria und Salvarsan. Med. Klin. Berlin. N. 10.

1920 FISCHER, W., Über die provozierende Wirkung des Salvarsan bei ruhender Malaria. Dermatol. Woch. S. 826.

1923 FLEISCHER, M. S. & WACHOWIAK, M., The Presence of Jeast like bodies in the blood of human Beings. Am. J. trop. Med. V. III. N. 1.

1902 FORD, W. W., Beitrag zur Lehre von den Hämagglutininen. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankh. B. 40. S. 363—372.

1913 FRANCHINI, G., Nouvelle contribution à l'étude de Haemocytozoon brasiliense. Bull. de la Soc. Pathol. Exot. Tome 6. N. 5.

1913 Derselbe, Un nouveau protozoaire parasite de l'homme provenant du Brésil. Ebenda. S. 156.

1922 FRIEDEMANN, U., Über die bedrohliche Ausbreitung der tropischen Malaria in der einheimischen Bevölkerung und ihre Beziehungen zum Salvarsan. Klin. Wo. N. 33.

1908 FRONGIA, Sulla deviazione del complemento nella malaria. Policl. Sez. prat. Fasc. 28.

1912 GABBI, U., Spleno-epatomegalia febbrile (da virus ultramicroscopico?) con varietà poliadenitica. Malaria e Malattie d. p. caldi. B. 3. N. 7—8.

1913 Derselbe, Sulle febbre non classificate a Tripoli. Malaria e Malattie. d. p. caldi. N. 3. S. 172. Derselbe, Le infezione febbrile simulatrici della malaria. Separat.

1913 GASBARRINI, A., Das BORDET-GENGOU'sche Phänomen (Komplementablenkung) bei Malaria. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. experim. Therapie. 1. Teil. N. 1.

1914 Derselbe, Sul comportamento della reazione di Wassermann (metodo originale e modificato) e della prova di Pick e Pribram nella malaria. Malaria e Malattie d. p. Caldi. N. 4.

1922 GERHARTZ, Zwei Fälle von okkulter M., durch Salvarsan manifest geworden. D. m. W. S. 1692.

1901 GRIXONI, G., A proposito dell' agglutinazione del sangue malarico. Gazz. d. osped. S. 1448.

1901 Derselbe, L'agglutinazione del sangue malarico. Gazz. degl. Osped. e delle cliniche. N. 57.

1918 GRUNDMANN, Über chemotherapeutische Versuche und über die diagnostische Bedeutung der provokatorischen Typhusimpfstoffinjektionen bei Malaria tertiana. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. H. 4 u. 5.

1916 GUITERAS, J., Insect Borne Diseases in Pan-Amerika. Vortrag gehalten zu Washington.

1919 HAGEN, O., Ein Beitrag zur latenten Malaria. M. m. W. N. 6.

1920 HAIDER, L., Einige Bemerkungen zur Frage der Mobilisation latenter Malaria. W. kl. W. N. 10.

1913 DE HAAN, J., Über das Vorkommen der WASSERMANN'schen Reaktion bei akuten Malariakrankheiten in den Tropen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. N. 20. S. 693.

1920 Hanel, G., Die Malariaerkrankungen der Berliner Bevölkerung und der Zusammenhang mit der antiluetischen Salvarsantherapie. Med. Klinik. N. 51.
1920 Hehir, P., The Diagnosis of Malaria. Lancet. S. 982—983.
1921 Heinemann, H., Vergleichende Blutuntersuchungen mit den Methoden von Wassermann, Sachs-Georgi und Meinicke (DM). Arch. f. Schiffs- u. Tropg-Hyg. B. 25. H. 3.
1922 Derselbe, Untersuchungen über den praktischen Wert der Meinicke'schen Trübungsreaktion und der übrigen serodiagnostischen Methoden im tropischen Lande. Ebenda. N. 12.
1924 Derselbe, Untersuchungen über den Liquor cerebrospinalis. Ebenda. N. 1 u. 5.
1919 Heinszelmann, A., D. Mobilisation d. akt. Malaria m. e. neuen therap. Mittel. W. kl. W. N. 24.
1911 Henson, Report of a case of tertian malaria, simulating appendicitis. Jl. amer. m. assoc. V. 57.
1909 Hildebrandt, Über Vorkommen und Bedeutung des Urobilins. Münch. med. Woch. N. 14.
1918 Hoffmann, W., Üb. d. Erfolge regelrecht durchgeführter Malariaprovokation. D. m. W. N. 28.
1921 Home, W. E., Malaria and Urobilinuria. Jl. Roy. Army Med. Corps. B. 37. N. 6.
1905 Horcicka, J., Über die Diazoreaktion v. Malaria u. Typhus abd. Arch. f. Sch. u. Trop. S. 530.
1904 Hunt, W. J., Interesting cases of malaria which simulated appendicitis. New York State. J. M. V. 4.
1910 Ianni, G., Sulla malaria latente. Policl. Sez. prat. 49.
1914 Jakobsthal u. Rocha Lima, Vergleichende Untersuchungen über die Wassermann'sche Reaktion bei Malaria. Dermatol. Wochenschr. B. 58. S. 39.
1917 Jarno, Über Mononukleose bei Malaria. W. kl. W. N. 29.
1918 Ilvento, A., La bonifica dei malarici e la berberina. Ann. d'Igiene. B. 28. N. 7.
1921 John, J. H., The Wassermann Reaction in Malaria. Americ. Jl. of Trop. Med. V. I. N. 5.
1922 Isaag-Krieger, K. & Löwenberg, W., Gehäuftes Auftreten von Malaria in Verbindung mit Lues und Salvarsan. Med. Klin. N. 32.
1920 Iyengar, K. R. K., Studies in the value of the Wassermann test. N. III: Significance and Value of a positive Wassermann reaction in malaria. Ind. Jl. Med. Res. B. 8. S. 136.
1918 King, H. H., A note on the use of Strychnine in the diagnosis of Malaria. Ind. Jl. Med. Res. N. 1. (Nach Trop. Dis. Bull.)
1909 Kirkovic, Zur Diagnose der malarischen Splenomegalien. Wien. klin. Wochenschr. N. 3.
1904 Klemperer, Über Fieber bei Syphilis der Leber. Zeitschr. f. klin. Med. B. 55.
1923 Knowles, R., Acton & Gupta, A Note upon Spleen Puncture Findings in Malaria. Ind. Med. Gaz. Vol. 58. N. 5.
1920 Kop, W. A., De Diagnostiek van malaria uit het leucocytaire bloedbeeld. Gen. Tijdschr. voor Nederl. Indië. B. 60.
1921 Derselbe, The Change in the Leucocytic Blood-Picture as a Symptom of Malaria. Jl. Trop. Med. & Hyg. B. 24. N. 21.
1912 Kopanaris, P., Über einen mutmaßlich neuen Blutparasiten des Menschen. Arch. f. Sch.- u. Trop. 16. S. 213—216.
1908 Külz, Malaria ohne Parasitenbefund und Parasitenbefund ohne Malaria. Ebenda. N. 8.
1901 Landsteiner, K., Beobachtungen über Hämagglutinin. Wien. klin. Rundschau. N. 40.
1903 Laveran, Pseudo-hématozoaires endoglobulaires. Compt. rendus société de biol. N. 14.
1914 Laveran, A. et Franchini, G., Contribution à l'étude des „Marginal points“ des hématies des Mammifères. Bull. Soc. Path. Exot. B. 7. S. 580.
1919 Leger, M., Hématozoaire flagellé nouveau dans une pyrexie cliniquement non classée. Bull. Soc. Path. exot. B. 12. S. 80.
1921 Levy, M. D., The Wassermann Reaction in Malarial Fevers. Americ. Jl. of Trop. Med. N. 5.
1921 Lucey, H. C., Observations bearing on the Reliability of the Large Mononuclear Count as an Aid to the Diagnosis of Malaria. Proc. Roy. Soc. Med. (Sect. Trop. Dis. & Parasit.). B. 14. N. 12.
1920 Lurz, R., Bäder und Chinin bei chronischer Malaria. Deut. med. Woch. 51.
1920 Maliva, Ed., Bemerkungen zur Malariatherapie. Merkblatt des Malaria-Zentralhospitales in Wien. Wien. kl. Wo. V. 33. N. 3.
1918 Mandocki & Maule, Erfahrungen über die Behandlung Malariakranker nach Prof. Cori. Bemerkungen zur Frage der Neosalvarsanwirkung. M. m. W. N. 7.
1915 Mathis, C. u. Heymann, P., La Réaction de Wassermann dans le paludisme. Bull. Soc. Path. Exot. V. 8. N. 5. S. 258.

1913 MAXWELL, J. L., Some Diseases, the Parasite Causes of which are obscure. China Med. Jl. Sept. V. 27. N. 5. S. 279—285.
1918 MAY, Erfahrungen an über 1000 Malariakranken in der Heimat. Münch. med. Woch. N. 38.
1910 MAYER, MARTIN, Über Einschlüsse der Erythrozyten bei Verruga peruviana. Zentralbl. f. Bakt. Abt. 1. B. 46. H. 3 u. 4.
1919 Derselbe, Ergebnisse u. Pläne der Malariaforschung im Kriege. D. med. Wo. N. 3.
1921 Derselbe, Über einige bakterienähnliche Parasiten der Erythrozyten bei Menschen und Tieren. Arch. f. Schiffs- u. Tropkd. B. 25. H. 5.
1922 MENDELSON, R. W., Idiopathic tropical pyrexia with special reference to intermittent non-malarial fever. Milit. surgeon. B. 50. N. 5.
1917 MEYERSTEIN, Die WASSERMANN'sche Reaktion bei Malaria. M. med. W. N. 11.
1901 LO MONACO e PANICHI, Sul fenomeno dell' agglutinazione nel sangue dei malarici. Policl. H. 8.
1902 Dieselben, Sul fenomeno dell'agglutinazione nel sangue dei malarici. Nota seconda e terza. Riforma medica. N. 33—35.
1913 MOSES, A., Technik der Methoden der WASSERMANN'schen Reaktion. Memorias do Inst. Oswaldo Cruz. T. 5. Fac. 1.
1913 MÜHLENS, P., Bericht über eine Malariaexpedition nach Jerusalem. Jena. Gust. Fischer.
1918 Derselbe, Praktische Winke zur Erkennung und Verhütung von Malariagefahren. Deut. Med. Woch. V. 44. N. 1.
1917 MUNK, Kriegserfahrungen bei Malaria. Münch. med. Wochenschr. N. 10. S. 323.
1918 NEUSCHLOSZ, Über die künstliche Ausschwemmung der Malariaparasiten im Blut. M. m. W. N. 4. S. 98.
1901 NOVI e MERUZZI, Il potere agglutinante del sangue di malarici. Il Policlinico. Suppl. 20. Luglio.
1901 NUTTALL and DINKELSPIEL, On the formation of specific antibodies in the blood following upon treatment with the sera of different animals etc. Journ. of Hyg. V. 1. N. 3.
1913 DE PASSOS MOJO, D., Casos de myases intestinaes. Revista Medica S. Paulo. N. 12.
1922 DI PACE, I., Sulla efficacia dei vari agenti di mobilizzazione ematozoaria per la diagnosi della malaria latente. Policl. Sez. Prat. V. 29. N. 51.
1921 PAISSEAU, G. A. u. LOUBRIEU, Paludisme autochtone à Plasmodium praecox. Bull. de la soc. de pathol. exot. B. 4. N. 5.
1923 PENTIMALLI, F., Flagellati del genere „Tricomonas" nel sangue circolante dell'uomo. Ann. d'Igiene. V. 23. N. 5.
1918 PEWNY, Präzipitinversuche bei Malaria. W. kl. W. N. 7.
1917 PLEHN, A., Über Malaria. Münch. med. Wochenschr. N. 11. S. 359.
1913 DE RAADT, O. L. E., Über einen bisher unbekannten menschlichen Krankheitserreger. Zentralblatt f. Bakteriol. B. 68. S. 318.
1917 Derselbe, Nähere Untersuchungen über die Systematik von Ovoplasma anucleatum. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. B. 21. H. 8. April.
1917 REINHARD, Über Provokation latenter Malaria durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht. Münch. med. Woch. N. 37.
1918 RISSOM, Die „Scharabeule". Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. N. 15.
1902 ROGERS, L., The diagnostic value of the variations in the leucocytes and other blood changes. Brit. med. Journ. April 5. S. 827.
1923 ROSENBURG, A., Zur Differentialdiagnose der chirurgischen Abdominalerkrankungen und der Malaria tropica. D. m. W. N. 25.
1901 RUGE, R., Über Irrtümer in der Malariadiagnose und ihre Vermeidung. 73. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte zu Hamburg. 25. Abt. Sitzung vom 25. Sept.
1903 Derselbe, Die mikroskopische Diagnose des anteponierenden Tertianfiebers. Abdruck a. Festschrift zum 60. Geburtstage von ROBERT KOCH.
1923 SALVIOLI, G., Le sieroreazioni della sifilide nella malaria. Gazz. d. Osped. e. d. Clin. V. 44. N. 32.
1918 SAUPE, E., Über Urobilinogenurie bei Malaria. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. N. 2.
1924 SCHILLING, V., Das Blutbild und seine klinische Verwertung. G. Fischer. Jena.
1923 Derselbe, Vgl. B. I in MENSE's Handbuch der Tropenkrankheiten. Leipzig. A. Barth.
1918 SCHITTENHELM & SCHLECHT, Erfahrungen üb. d. Malaria u. ihre Behandlung. D. m. W. N. 12.
1903 SCHLESINGER, Zum klinischen Nachweis des Urobilins. D. m. W. H. 32.

1921 Schlesinger, W., Über Aktivierung chron. Malaria. Wien. Arch. f. innere Med. B. 2. H. 3.
1917 Schmidt, P., Studien zur Frage der Entstehung des anaphylaktischen Anfalles. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 83. B. 1. H.
1914 Schüffner, W., Die Wassermann'sche Reaktion bei Ulcus tropicum und der Wert der verschiedenenen Antigene in den Tropen. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.-Krankh. B. 72. S. 362—370.
1914 Sergent, Ed. u. Beguet, M., De l'Immunité dans le Paludisme des Oiseaux. Les Pigeons guéris de l'Infection à Haemoproteus columbae ne sont pas immunisés contre elle. Compt. Rend. Soc. Biol. B. 77. N. 20.
1922 Sergent, Ed. u. Et. & L. Parrot, Sur une hémogrégarine de l'homme observée en Corse. Bull. Soc. Path. Exot. B. 15. N. 4.
1920 Sergent, Et., Le diagnostic de l'infection latente dans le paludisme des oiseaux (Pl. relictum). Compt. rend. Soc. biol. B. 83. N. 25.
1922 Seyfarth, Eine einfache Methode zur diagnostischen Entnahme von Knochenmark bei Lebenden. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. N. 11.
1910 Shoo, Over positieve reactie van Wassermann by malaria. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. N. 5.
1922 Sklarz, E., Häufung von Malariatodesfällen und Salvarsaninjektionen. Klin. Woch. N. 28.
1912 Smith, Malaria Coma mistaken for Drunkeness. Jl. of the R. Arm. Med. Corps. N. 4.
1923 Spencer, H. A.: Malaria in the Transvaal. Jl. Trop. Med. u. Hyg. Vol. 26. N. 19.
1900 Stephens, J. W. and Christophers, S. R., The Agglutination of Sporozoits. Preliminary Note. Royal Society. Reports to the Malaria Committee. Third Series.
1919 Stoss, M., Das weiße Blutbild bei chronischer Malaria mit besonderer Berücksichtigung der Monocyten. Berl. kl. W. 48.
1923 Stuhlmann, W., Die Sedimentierungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen und im besonderen ihr Verhalten bei der Malaria. Hamburg. L. Friedrichsen & Co.
1915 Sutherland, W. D. u. Mitra, G. C., The Wasserman Reaction in Malaria. Kala-Azar and Leprosy. Indian Jl. Med. Res. V. 2. N. 4.
1922 Swan, John M., A Contribution of the Question of the Leukocyte Formula in Malaria. Amer. Jl. Trop. Med. N. 4.
1922 Swellengrebel, N. H., Fréquence saisonnière des Anophèles impaludés aux environs d'Amsterdam. Bull. Soc. Path. Exot. B. 15. N. 2.
1917 Thaller v. Draga, L., Die experimentelle Aktivierung latenter Malariafälle. W. kl. W. N. 4.
1911 Thomson, D., A remarkable daily variation in leucocytes in several diseases. Brit. Med. Journ. 16. Dez. u. Ann. of Trop. Med. a. Parasitology 1911. V. 5, 1.
1911 Derselbe, 2. The leucocytes in malarial fever. A method of diagnosing malaria long after it is apparently cured. Ann. Trop. Med. a. Parasitol.
1912 Derselbe, Further Observations on the Variations in the Number of Leucocytes and Crescents in Malaria. Ebenda. 31. Juli, Series T. M. V. 6. N. 2.
1918 Derselbe, Preliminary note on a complement deviation in cases of Malaria: a new aid to diagnosis. Brit. med. Journ. S. 628.
1918 Derselbe, Quinine in Malaria: its limitations and possibilities. Trans. Soc. Trop. Med. & Hyg. B. 11. N. 5 u. 6.
1912 Timpano, P., Nuove ricerche parasitologiche ed ematologiche compiute nelle stazioni malariche di Bova marina e Melito Porto Salvo etc. Malaria e Malattie dei paesi caldi. Januar.
1914 Torday, A. v., Über die Differentialdiagnose der chronischen Milzvergrößerung. D. m. W. 27/29.
1904 Triantaphyllides, T., De quelques types de fièvres dites paludéennes sans Plasmodies. La Grèce Médicale. N. 17, 18, 19, 20.
1920 Venza, A., Modificazione dei Leucociti nella malaria (schema di Arneth, indice leucocitario). Ann. di clin. med. N. 2—3.
1917 Weichbrodt, R., Zur sero-chemischen Reaktion bei Syphilis nach Bruck. M. m. W. N. 8.
1920 Weinberg, M., Malaria u. Grippe. Beih. z. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. B. 23. N. 4.
1921 Weissbach, Walter, Wassermann'sche Reaktion und Ausflockungsreaktionen nach Sachs-Georgi und Meinicke im Lichte neuerer Forschung. Gustav Fischer, Jena.
1916 Werner, Ein bisher unbekanntes Fieber, Fünftagefieber. Münch. med. Wochenschr. N. 11.
1919 Werner, H., Neuere Pläne der Malariaforschung. Berl. Klinik. H. 324.
1922 Wesener, Ein Fall okkulter Malaria, durch Salvarsan manifest geworden. M. m. W. N. 47.

1922 WHITEMORE, E. R., The Action of Light in the Production of Relapse in Malaria. Amer. Jl. Trop. Med. B. 2. N. 5.
1913 WOOLLEY, J. M., Malaria in the Andamans: Fever with Jaundice Cases. Ind. M. Gaz. N. 7.
1922 WOLLENBERG, H. W., Ein Fall von „endemischer“ tropischer Malaria in Berlin. D. m. W. N. 31.
1905 ZIEMANN, Über die Filaria-Krankheit bei Menschen und Tieren in den Tropen. D. med. Woch.
1905 Derselbe, Beitrag zur Trypanosomenfrage. Zentralbl. f. Bakt. H. 3. u 4.
1917 Derselbe, Winke für d. Praktiker bez. Diagnose, Therapie u. Prophylaxe b. Malaria. M. m. W. 15
1913 ZOLA, L., Studi sulla Malaria. Sul Potere Emolitico dello Siero e dei Globuli Rossi e sulla Prova di Bordet e Gengou nella Malaria. Malaria e Malattie d. p. caldi. Juni/Juli. H. 4. S. 233.
1916 ZWEIG, W. & J. MATKO, Die Diagnose und Therapie der Malaria. Wien. k. Woch. N. 48.

(Vgl. auch Literatur hinter Prophylaxe-Literatur.)

XXX. Therapie.

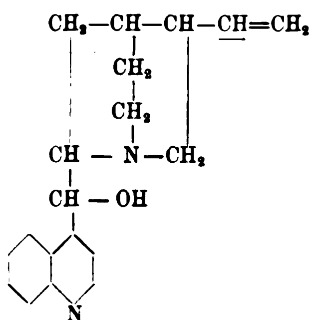
Dieselbe muß entsprechend der Wichtigkeit des Gegenstandes für den Praktiker besonders ausführlich behandelt werden.

A. Chinin.

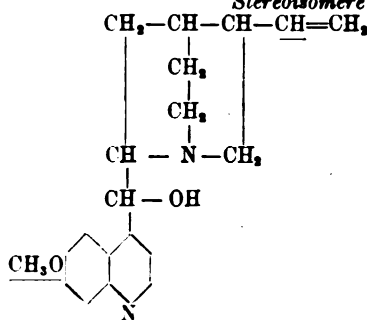
Schon TORTI und seine Zeitgenossen verwandten allgemein, wenigstens bei den schweren Fieberformen, die Chinarinde als spezifisches Heilmittel. Bereits dieser geniale Arzt erkannte, daß dieselbe nicht gegen das Fieber selbst sondern gegen die Ursache desselben wirkte. Wir erwähnen hier, außer dem Hauptalkaloid der Chinarinde, dem Ch., von den Nebenalkaloiden das Chinidin (rechtsdrehende Stereoisomere des Ch.), das Cinchonidin (Stereoisomere des Cinchonins), das Kuprein (letzteres von *Remija pedunculata*). Vergleiche die chemischen Formeln und MERCK's Jahresberichte, MEYER und GOTTLIEB (1922) und weiter unten.

(Cinchonidin = Stereoisomere des Cinchonins.)

1. Cinchonin.

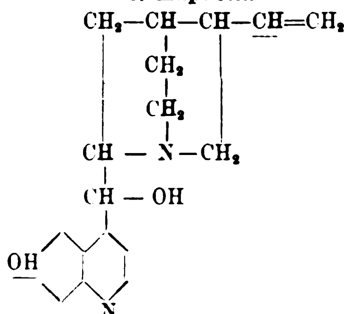


2. Chinin = (Chinidin = rechtsdrehende Stereoisomere des Chinins.)



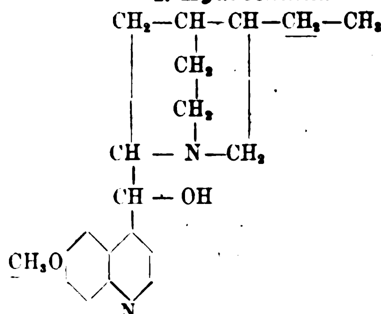
↓

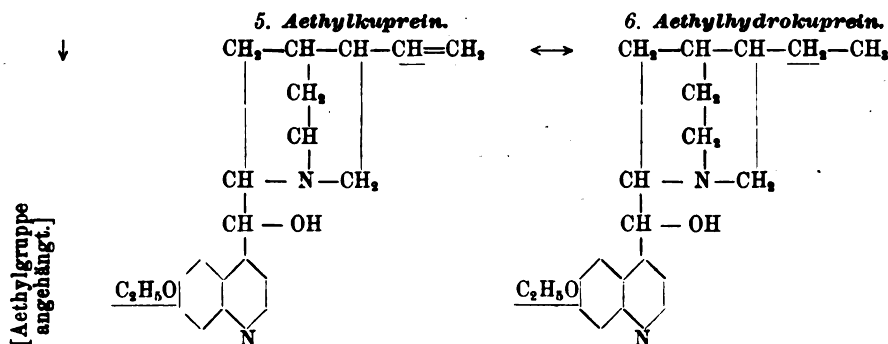
3. Kuprein.



[Hier ist also eine Hydroxylgruppe angehängt.] →

4. Hydrochinin.





Alle diese Alkaloide enthalten einen Chinolinkern, verbunden mit einem 2. Kern, dem sogenannten Loiponanteil.

Das wirksame Prinzip der Chinarinde, das Chinin, wurde mit dem Cinchonin 1820 durch Pelletier und Caventou chemisch rein dargestellt, nachdem bereits 1810 Gomez in Lissabon aus der Chinarinde eine stärker als die bloße Rinde wirkende Masse gewonnen.[1])

Die Chininalkaloide sind in der Pflanze als gerbsaure, unlösliche Salze, die man durch Zusatz von Salzsäure löslich macht, enthalten. Fügt man eine starke Basis hinzu, z. B. Natronlauge, fällt die Ch.-Base aus und kann abfiltriert werden.

Allgemeine Wirkungen des Chinins auf die Körperzelle.

Nach Moldovan wirkt das Ch. auf die Plasmakolloide derart, daß das Protoplasma eine tropfige Entmischung erfährt, so daß schließlich die Sauerstoffatmung aufhört. Es käme also zu einer Behinderung der Oxydation. Das Ch. soll dabei wie ein Katalysator wirken und an die Wirkung indifferenter Narkotika erinnern. Auch nach Traube wirkt Ch. oxydationshemmend und narkotisch und wäre von allen Alkaloiden am meisten imstande, Fermente durch Flockung unwirksam zu machen. Jedenfalls soll nach Traube freies Ch. in hohem Maße die Oberflächenspannung des Wassers und des Blutes herabsetzen, womit er die verlangsamende Wirkung des Ch. auf die Hefegärung und überhaupt auf die Oxydationsvorgänge in Zusammenhang bringt. Wieweit diese Theorie auf die Malaria-Pa. Anwendung finden kann, wäre noch zu untersuchen.

Auch nach Celli vermindert Ch. den Oxydationsprozeß und bedingt dadurch eine Ersparnis an Kohlenhydraten und Stickstoff. Hirsch kam zu ähnlichen Resultaten und fand bei Tieren nach Ch. eine Verminderung des Purin-Stoffwechsels.

Experimentelle Untersuchungen über Wirkungen des Chinins bei Menschen und Tieren.

Man weiß, daß Ch. auch auf Tiere in toxischen Dosen tödlich wirken kann.

Z. B. sollen nach Brugnatelli 20—25 cg Ch. genügen, um in 1—2 h den Tod eines großen Meerschweinchens von 3—400 g zu bewirken. Bei subkutaner Injektion von 80 bis 100 cg Ch. bei einem Hunde von 12—15 kg sieht man Schwankungen des Körpers und leises Zittern des Kopfes, außerdem einen stuporösen Zustand mit mehr oder weniger Verringerung der allgemeinen Sensibilität, während die Augenreflexe länger erhalten bleiben.

Cornwall (1919) konnte bei monatelang chininisierten Kaninchen (menschliche Dosen, entsprechend reduziert) Veränderungen in Nebennieren, Nieren und Milz feststellen.

Graziani fand, wenn er jungen Kaninchen oder Meerschweinchen regelmäßig und täglich 0,005 g Ch. hydrochlor. pro kg Körpergewicht (entsprechend 0,375 g für den erwachsenen Mann

[1]) Nach G. Foy soll der Name „Chinin“ übrigens gar nicht von der Gräfin Del Cinchon herrühren, sondern von dem Eingeborenen Namen „Kina-Kina“ für die Rinde des Baumes.

von 74 kg) subkutan gab, daß sich diese Tiere schwächer entwickelten, ja auch an Gewicht abnahmen, im Gegensatz zu nichtchininisierten Tieren. Indes konnte er Veränderungen am Blut dabei nicht beobachten. Auch fand er den Immunisierungswert des Serums gegenüber dem Typhusbazillus herabgesetzt und auch geringere Resistenz der chinisierten Tiere gegen virulente Milzbrand-, Typhus-, Pneumonie- und Cholerakeime. Ähnliches sah auch Mc GARRISON (1919) und CORNWALL bei Schafen. Dagegen fand er bei chininisierten und nichtchininisierten Menschen keinen Unterschied bezüglich der bakteriziden und phagozytären Verhältnisse.

Nach SANDRO bewirkten kleine aber längere Zeit verabreichte Ch.-Dosen gar keine Veränderung in der Zusammensetzung und Eigenschaft des Blutes (beim Hunde), und SPAGNOLIO fand im Blut von Individuen, die etwa 3 Monate lang täglich mit 40 cg Ch. behandelt wurden, das spezifische Gewicht des Blutes, die Widerstandskraft der r. Bl. und das kryoskopische Verhalten des Serums ungefähr in normalen Grenzen. Die Alkalität und die Viskosität des Blutes zeigten indes eine beständige aber nicht sehr ausgesprochene Verringerung, während die toxische und hämolytische Kraft des Serums angeblich vermehrt waren.

Bei den r. Bl. bewirkt nach FRANCHINI das Ch. in vitro Verminderung der Resistenz, am stärksten beim Kaninchen, weniger schon beim Menschen, Hund und Affen. Natürlich ist die Wirkung in vitro nicht zu vergleichen mit der in vivo. Klinisch sah ich selbst bei wochenlang täglichem Genuß von 1 g Ch. bei Menschen, die keine Ch.-Idiosynkrasie hatten, keine üblen Folgen. Ich warne daher vor allen Analogieschlüssen bei Tierexperimenten bez. Ch.-Wirkung beim Menschen.

Wir kommen auf das Kapitel „Chinin und Hämolyse" noch bei „Schwarzwasserfieber" zurück.

Klinische Erscheinungen nach Chinineinnahme beim Menschen.

Dieselben sind individuell sehr verschieden. Bei einigen äußert sich die Wirkung auch wenn zweifellos völlige Resorption stattgefunden hat, in geringem Grade. Bei anderen machen sich die Ch.-Wirkungen schon bei therapeutischen Dosen von 1,0 in Ohrensausen und Schwerhörigkeit, in Übelsein, Zittern der Hände und bitterem Geschmack im Munde bemerkbar, zuweilen in Durchfällen, schwacher Herztätigkeit, Herzklopfen und Erweiterung der Pupille, ja in Schwindel, Ohnmacht, Angstzuständen, Urtikaria und Erythemen. Diese Symptome können sich in sehr seltenen Fällen schon bei therapeutischen Dosen, häufiger bei hohen Dosen zu 6—8 g und mehr, unter Umständen zu Taubheit, Blindheit und psychischen Erregungszuständen steigern. Ferner werden beobachtet Kollapszustände sowie auch schmerzhafte Koliken des Uterus und Metrorrhagien. Nach stärkeren Dosen kann sogar der Tod eintreten.

STRYZOWSKI und PETROFF sahen nach BRUGNATELLI nach 15 g Ch. sulfuric. den Tod eintreten.

Nach dem J. d. Royal Army M. Corps 1911, B. 19, S. 368 nahm ein Mann aus Versehen 12—14 g Ch.; 1½ h später war er besinnungslos, mit sterthoröser Atmung, kaum fühlbarem Puls, gleichen aber erweiterten Pupillen, fehlendem Korneareflex und völlig kalt. Trotz Äther und Strychnin, heißen Wärmflaschen und ¾stündiger künstlicher Atmung trat der Tod 2½ h nach der Vergiftung ein. In manchen Fällen können allerdings auch noch ganz ungeheure Dosen vertragen werden. Z. B. erhielt ein französischer Fremdenlegionär aus Versehen statt 30 g Magnesia sulfur. 30 g Ch. Es traten zwar Taubheit und Blindheit ein aber nicht der Tod (M. m. W. 1908. N. 50).

Mit Proteosoma infizierte Kanarienvögel BRUG's konnten Ch. sogar in Mengen von 1 : 1000 ihres Körpergewichts vertragen.

In anderen Fällen können schon kleinere Dosen schwere Erscheinungen bewirken.

VAN POOLE bemerkte bei einem Soldaten nach $^3/_5$ g Ch., per os prophylaktisch genommen, tiefes Koma. Der Puls an der Radialis außerordentlich beschleunigt, kaum wahrnehmbar, Pupillen

stark erweitert, kaum reagierend, sterthoröses Atmen. Erst nach Magenspülungen und Stimulantien usw. erfolgte Genesung.

Man sah schon nach 1,2 g Ch. einen Tag währende Geistesstörung, nach 0,1 Ch. Schwellung des Gesichts, Tränenfluß, Niesen und an allen mit kaltem Wasser benetzten Stellen Urtikaria, was sich nach jeder Ch.-Dosis wiederholte.

A. Plehn beobachtete bei einer noch nie an M. erkrankten Dame wenige Minuten nach Einnahme von ½ g Ch. lebhaftes Hautjucken, erythematöse Rötung von Hals und Brust und Schüttelfrost mit Temp. bis 38,7. Nach 1 g Ch. stieg die Temp. sogar auf 40° C. Der Urin blieb indes normal, und nach wenigen h kehrte die Temp. zur Norm zurück, ohne daß sonstige krankhafte Spuren zurückblieben.

Ich beobachtete bereits nach 0,2 g Ch. Urtikaria bzw. Temperatursteigerung, ohne daß ein anderer Grund als das Ch. hätte gefunden werden können.

Solche Personen sind selbstverständlich gänzlich tropendienstunfähig, und es muß vor der Ausreise in die Tropen eine Untersuchung auf etwaige Idiosynkrasie gegen Ch. angestellt werden.

Harrison beobachtete in seiner eigenen Familie, daß die Ch.-Idiosynkrasie durch drei Generationen anhielt, indem bei den betreffenden Mitgliedern nach Ch.-Einnahme stets Urtikaria auftrat, selbst nach $^1/_{15}$ g.

Nach de Raadt wäre in solchen Fällen anzunehmen, daß unter dem Einfluß von Ch. der Komplementgehalt des Blutes zeitweilig abnehmen könnte, wodurch die Wirkung des für die Malariapa. schädlichen Agens (Komplement plus Ambozeptor) zeitweilig ausgeschaltet würde.

Nicht selten sieht man Ch.-Idiosynkrasie nur nach Einnahme per os, nicht per injectionem, selbst wenn bis 0,5—1,0 injiziert wurde. Vgl. z. B. Montel (1921), Hauer (1922).

Calziumchlorür, in Dosen von je 1 g an 3 Tagen, soll nach Gros bei einem an schwerer T. und Ch.-Idiosynkrasie leidenden 4½jährigen Europäerkinde die Ch.-Idiosynkrasie beseitigt haben. Er empfiehlt es auch bei Schwarzwasserfieberdisposition. Vgl. ferner unter Ch. tannicum und den Nebenalkaloiden.

Den gewöhnlichen, eben erwähnten Intoxikationserscheinungen nach Ch., wie Ohrensausen, Zittern usw., unterliegen die farbigen Rassen genau so wie die weißen. Dagegen zeigen die Kinder, wie auch Celli und andere bestätigen, eine auffallend geringe Empfindlichkeit gegen das Ch. (Ob dies auch aus den Gesetzen der Anaphylaxie zu erklären ist, steht noch dahin.)

Chinin und Anaphylaxie.

An anaphylaktische Prozesse läßt eine Beobachtung Pereira Cabrera's denken. Der Betreffende hatte vor 15 Jahren Ch. intramuskulär erhalten, das nun wie eingekapselt im Gewebe lagerte. Jetzt löste bereits eine Dosis von 4 × 0,1 Ch. sulf. schwere Erscheinungen aus. (Vgl. auch Hannemann (1918).)

Ähnliche Erfahrungen machte Manoiloff mit kräftigen Meerschweinchen und Kaninchen, denen er so lange Einspritzungen von Ch. und Bromsalzen machte, bis die Tiere letale Dosen gut vertrugen. Wenn er dann ungefähr 10 ccm Serum dieser Tiere intraperitoneal oder intravenös einem anderen, nicht behandelten Kaninchen einspritzte, konnte 2, manchmal sogar 14 Tage nach der Einspritzung des Serums eine Injektion von Ch. oder Bromsalzen typisch anaphylaktische Erscheinungen hervorbringen.

Vielleicht hängt mit diesen angedeuteten anaphylaktischen Prozessen die m. E. klinisch sichergestellte Tatsache zusammen, daß sich Ch. bei inaktiver bzw. latenter M. direkt wie ein Reagens verhält, durch Auslösen stärkerer Folgeerscheinungen, als wenn man Ch. als Gesunder nimmt. Ich habe auf diese meines Wissens früher noch nicht gemachte Beobachtung schon in der 1. Auflage hingewiesen.

Die vielleicht anaphylaktische Wirkung könnte nach den bisherigen serologischen Anschauungen natürlich nicht das kristalloide Ch.-Alkaloid selbst ausüben, sondern nur indirekt,

indem es Anlaß gibt zur Bildung von kolloiden Körpern, die erst ihrerseits anaphylaktisch wirken können, wie z. B. Diphtherie-Serum. Kristalloide könnten ja hiernach überhaupt nicht Antikörper bilden helfen, sondern nur die Kolloide. Demgegenüber erklärt allerdings P. SCHMIDT die Anaphylaxie auf rein physikalischem Wege und zwar aus dem Vorhandensein elektrisch negativ geladener Kolloide (leicht adsorbierbarer, labiler Globulinteilchen), die bei der Injektion unter weiterer Zunahme von Adsorption im Blute als Fremdkörper wirken könnten. Indes steht die Anwendung dieser Theorie auf das Ch. noch aus.

Chinin und Blutungen.

KÜLZ berichtet von sehr starken parenchymatösen Blutungen bei einem mehrfach an Perniziosa erkrankten alten Afrikaner nach 1 g Ch. Verf. behandelte demgegenüber einen Fall von akuter Hämophilie, bei dem Ch. nicht nur während derzeitiger Hämophilie sondern auch während früherer schwerer Perniziosa ohne Einfluß auf die hämorrhagische Diathese blieb.

BAERMANN verlor sogar einen an T. erkrankten Chinesen, der durch 0,5 g Ch. fieber- und pa.-frei geworden war. Nach 0,5 Ch. am anderen Tage Erbrechen, nach weiteren 0,5 am Nachmittage starke Blutungen aus der Nase, nach einigen h aus dem After, Hämorrhagien in die Haut und Bluterbrechen. Schließlich Exitus. Bei der Sektion fanden sich in allen Organen starke Blutungen.

Auch MÜHLENS und KIRSCHBAUM (1924) l. c. sahen bei Impfmalaria bei Paralytikern einige Male profuse Blutungen aus allen Schleimhäuten (in 2 Fällen tödlicher Ausgang).

Möglich, daß alle solche Fälle sich künftig auch als anaphylaktische herausstellen. GRALL beschrieb während des Weltkrieges in Mazedonien sogar das gehäufte Auftreten hämorrhagischer Formen im Anschluß an 10—15 Tage hintereinander erfolgte Ch.-Behandlung mit tägl. 4—5 g Ch.

Wirkungen des Chinins auf Auge und Ohr.

Ch. kann zuweilen eine doppelseitige, sowohl für Licht als für Farbeneindrücke gleichmäßig starke Gesichtsfeldeinschränkung mit Anämie der Retina bedingen. (Für die ätiologische Bedeutung solcher Fälle wird die gleichzeitig nach Ch. einsetzende Hörstörung wichtig sein.) Diese Sehstörungen nach Ch. setzen fast immer beiderseitig und plötzlich ein. Es kann schließlich bei Zunahme der Erscheinungen zu Verlust des Sehvermögens kommen. Nur in ganz seltenen Fällen sind zentrale Sehstörungen beobachtet worden. Vgl. Näheres bei NOCHT und MART. MAYER (Monographien) (1920).

Zuweilen kann das Ch. auch die Wirkung anderer Medikamente auf die Augen noch verstärken helfen, wie ein Fall von VIERECK bei M. und Bandwurm nach Verabreichung von Ch. und Extractum Filicis maris beweist. SEELIGSOHN sah einmal, nach Ch.-Intoxikation durch 6 g, erst nach 2 Monaten Wiederherstellung des Sehvermögens und anfangs, als typischen Befund der Ch.-Amaurose, Verengung der Gefäße, leicht verwaschene Papille, diffuse weißliche Trübung der Netzhaut und einen kirschroten Fleck in der Macula lutea. Er führt die Amaurose auf die Schädigung der Stäbchen- und Zapfenschicht infolge mangelhafter Blutzuführung zurück. ALMAGIA scheint demgegenüber eine primäre Schädigung der nervösen Retina-Elemente anzunehmen.

Unter Umständen kann eine Einschränkung des Gesichtsfeldes, verbunden mit Sehnervenatrophie, zurückbleiben.

Die Pupillen sind bei der Ch.-Amaurose gegen Licht unempfindlich und dilatiert. Das Ch. muß natürlich bei solch starken Intoxikationserscheinungen sofort ausgesetzt und für völlige Bettruhe in dunklem Zimmer gesorgt werden.

Auch längere Zeit andauernde Taubheit ist beobachtet worden. Die Ch.-Schwerhörigkeit wirkt durch Nichthören der Geräusche indirekt auch schlaffördernd.

Um das so überaus lästige Ohrensausen zu mildern, empfahl ich schon vor Jahren, den gegen das Spezifikum empfindlichen Personen Bromkalium in derselben Dosis wie das Ch. zu geben.

In Kamerun hatten wir damit in mindestens 75% der Fälle gute Resultate. GROS gab Chininum hydrobromicum, was auf dasselbe herauskommt, ferner bei Nervösen das Ch. valerianicum wegen der sedativen Eigenschaft der Valeriana.

V. SZENT-GYÖRGY (1920) führt den Ch.-Rausch auf vasokonstriktorische Einflüsse des Ch. zurück und sucht dem durch Vasodilatation entgegenzuwirken unter Anwendung von 0,2 g Koffein und 1,0 g Aspirin. Ich persönlich habe mit Bromkali zweifellos bessere Wirkungen erzielt.

Chinin und Herz.

A. PLEHN will bei Leuten, die längere Zeit Ch. genommen hatten, eine toxische Neurose des Herzens beobachtet haben, welche größte Ähnlichkeit mit der Nikotinneurose hätte und sich oft in Unregelmäßigkeit und gesteigerter Tätigkeit des Herzens äußerte. Geringe seelische Erregungen und unbedeutende körperliche Anstrengungen sollten ein hochgradiges Gefühl von Herzklopfen hervorrufen, was aber auch ohne ersichtliche Ursache auftreten und besonders nachts stören könnte. Ich selber habe eine isolierte Ch.-Neurose des Herzens bei Leuten, welche regelmäßig alle 4 Tage ihr Gramm Ch. auf einmal oder in refracta dosi nahmen, nicht beobachten können, habe aber bei Leuten, die wegen chronischer M. die 2tägige Ch.-Prophylaxe lange betrieben, mehrfach eine allgemeine Nervosität feststellen können, die auch zu Alkoholismus geführt hatte. Es können dann bei dem nervösen Tropenbewohner auch Herzsymptome entstehen, deren Ätiologie außer auf Malaria, Tropenklima, Alkoholismus, vielleicht z. T. auch auf Ch. zurückzuführen ist. Vgl. auch Jahresberichte der Ch.-Fabrik ZIMMER & Co.

Chinin und Nieren.

Nach BRUGNATELLI übt Ch. auf die Nieren gesunder Tiere keine Wirkung aus, nach COLLAVITTI und Verf. auch nicht auf die der Menschen. NOCHT und Verf. sahen zwar mehrfach nach Ch. Albuminurie auftreten, doch hardelte es sich in den Fällen des Verf. dann stets um ein Zeichen beginnender Hämolyse (vgl. bei Schwarzwasserfieber). Verf. und SOULIÉ konnten im Weltkriege durch M. entstandene Albuminurie durch Ch. sogar wieder verschwinden sehen. Wenn CHAUFFARD und Verf. zuweilen nach Ch. stärkere Urobilinurie beobachteten, so erklärte sich das ungezwungen durch den vermehrten Zerfall infizierter r. Bl.

Chinin und Uterus.

Daß Ch. bei manchen Frauen die Menstruation verstärken, ja zuweilen Blutungen außerhalb der Menstruationszeit bedingen kann, ist sicher. Vgl. Kap. XVI, F 2. Immerhin sind diese Fälle selten und können noch vor der Abreise in ein M.-Land rechtzeitig festgestellt werden. Erforderlichen Falles gibt man dann Ch. in verteilter Dosis. Während der Gravidität bedingt es in therapeutischen Dosen nach eigenen Erfahrungen und nach SLARTSCHEFF (1922) keine Aborte. Diese sind vielmehr durch die M. hervorgerufen. Es ist schon vorgekommen, daß gravide Frauen im 8. Monate täglich 2mal 1,0 g Ch. gut vertrugen. Auch nach CHIDICHIMO ist Abort weniger häufig bei M., wenn man Ch. gibt, als wenn man es nicht gibt. Während der Austreibungsperiode scheint Ch. aber die Wehen etwas zu verstärken bei primärer Wehenschwäche. (Vgl. TH. FRANZ, Med. Klinik 1921, N. 23.)

CONITZER und MCGILCHRIST kamen zu ähnlichen Resultaten, während nach E. GRANDE weder die gewöhnlichen Ch.-Salze noch das Euchinin eine fruchtaustreibende Wirkung ausüben sollen. Immerhin wird man der Sicherheit halber, mindestens während der Gravidität, das Ch. zwar in therapeutischer Dosis, aber in verteilten Einzeldosen geben. Ich selbst habe 2 Fälle von Gravidität beobachtet, wo bei ungenügender Ch.-Prophylaxe 3- bzw. 2mal Aborte eintraten, während nach regelmäßiger Ch.-Prophylaxe ein gesundes Kind geboren wurde. Ob hierbei die einzelnen Ch.-Präparate verschieden wirken, wäre noch festzustellen. Vgl. auch Kap. XVI F 2.

Theorien über das Wesen der Wirkung des Chinins auf die Malariaparasiten.

1. 1867 fand BINZ die zerstörende Wirkung des Ch. auf niedere Organismen wie Infusorien, bei welchen es einen hemmenden Einfluß bez. der Oxydationsprozesse ausübt. Eine ähnliche Wirkung schrieb er dem Ch. bei Malaria-Pa. zu.

2. Nach SCHELLONG (l. c.) würde das Hämoglobin durch das Ch. stärker an die Substanz der r. Bl. gebunden werden und infolgedessen die M.-Pa. an Sauerstoffmangel sterben.

3. Nach KING sollte die Fluoreszenz des Blutes, welche durch das Ch. bedingt wäre, schädigend auf die M.-Pa. wirken. Nach den von mir angestellten negativ verlaufenen Versuchen mit dem enorm stark fluoreszierenden Fluoreszin-Kalium dürfte die Fluoreszenz wohl keine Bedeutung für die r. Bl. haben. (Vgl. später unter photodynamischen Mitteln.)

4. Annahme, daß das Ch. durch hämolytische Wirkung auf die r. Bl. die Pa. indirekt zerstörte. Indes hat sich ein Beweis hierfür nicht erbringen lassen, auch nicht für eine hämolytische Wirkung des Ch. Wir kommen darauf im Kapitel „Schwarzwasserfieber" noch zurück.

5. Theorie MORGENROTH's (1918). Letzterer fand bei Zusatz von Ch. zu Blut eine erhebliche Speicherung des Ch. in den r. Bl. derart, daß die Konzentration in ihnen beispielsweise etwa 1:5000 gegen 1:20000 im Plasma beträgt. Durch „Transgression" könnte nun das Ch. wieder in das Plasma oder in andere Zellen übergehen. Hiernach könnten also ektoglobuläre Pa. sowohl durch das im Plasma gelöste Ch. wie auch durch die „Transgression" des bereits in den r. Bl. gespeichert gewesenen getötet werden, die endoglobulären durch das gespeicherte und vor allem die Merozoiten und Sporozoiten durch „Repulsion des in den r. Bl. gespeicherten" zum Absterben gebracht zu werden. M. scheint hauptsächlich der „Repulsion" Wichtigkeit beizumessen, also einer **indirekten Wirkung des Ch.** Nach RAMSDEN (1920) beträgt aber die Ch.-Konzentration in den r. Bl. nur 1/3 von der im umgebenden Medium. Ich selber hatte mich schon früher (vgl. I. Auflage), meines Wissens als Erster, für indirekte Wirkung des Ch. auf die Pa. ausgesprochen aber dabei in erster Linie an eine durch das Ch. veranlaßte Mitwirkung innerer Organe gedacht (vgl. weiter unten), ev. unter Bildung von Antiköipern und nehme das noch jetzt an. Ähnlich äußerte sich später MÜHLENS. Vgl. speziell die schöne Arbeit von MÜHLENS u. KIRSCHBAUM (1924) im Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. N. 4, die mit T.-Blut, das zu gleichen Teilen mit Ch., physiol. NaCl.-Lösung 1:5000 versetzt war, noch nach 2 h. Infektion erzeugen konnten. Auch WEBER (1923) sah in vitro bei Ch. 1:5000 keine Wirkung auf die Pa. Halten wir daran fest, daß in vivo auch andere Blutpa. wie Piroplasmen, dem Ch. widerstehen.

(Im übrigen wollen auch CL. SCHILLING und BOECKER, ferner AKASHI [1923] in vitro eine Bindung des Ch. an r. Bl. festgestellt haben, letzterer im Pferde-, Kaninchen- und Rinderblut. Nach einiger Zeit trat das Ch. wieder in die umgebende Flüssigkeit, unter gleichzeitiger Hämolyse.) Den Versuch LENNHOFF's, in M.-Ausstrichen, die in Ch.-Lösung getaucht wurden, das Ch. in den r. Bl. durch die Thalleiochin-Reaktion nachzuweisen, konnte ich mit BRUG nicht bestätigen.

Für eine direkte Wirkung spricht auch nicht ein Versuch von LEGER und BOUILLIEZ, die bei Affen, *Macacus cynomolgus*, infiziert mit dem malariapa.-ähnlichen Plasmodium inui, mit Ch. wohl eine Schutz- aber keine Heilwirkung erzielen konnten, auch nicht die Versuche KIRSCHBAUM's (1923). Betr. ev. Ch.-Aktivierung vgl. auch unter Schw.

Eine indirekte Wirkung des Ch. läßt auch meine Erfahrung bei den Hottentotten in Kamerun (vgl. unter Ch.-Resistenz) vermuten.

Überhaupt sehen wir, daß dieselben Entwicklungsstadien der Pa., je nach dem Vorhandensein von Immunstoffen, auf dieselbe Ch.-Dosis ganz verschieden reagieren.

Nach CREMONESE (1921), der bei italienischen Kachektikern später ähnliche Erfahrungen machte, würde das Ch. die Pa. zum Verlassen der r. Bl. zwingen, worauf die Pa. im Serum durch die Antikörper zerstört würden. (Ähnlich auch PAISSEAU und HUTINEL.)

Daß dieses aber mindestens nicht allein der Grund ist für Verminderung der Pa. nach Ch.-Medikation, beweist m. E. schon die zweifellose (trotzdem wohl indirekte) Einwirkung des Ch. auf halberwachsene endoglobuläre Pa. Vgl. Taf. III Fig. 34—36.

Die früheren Versuche von BINZ (ad 1) wurden unter anderen auch von GIEMSA und PROWAZEK wieder aufgenommen.

Von prinzipieller Bedeutung war dabei, daß die einzelnen Flagellaten sich dem Ch. gegenüber verschieden verhielten und ferner, daß durch allmähliche Steigerung der Dosen die Flagellaten an Ch. gewöhnt werden konnten (wie wir jetzt wissen, wohl unter Selektion, nach Ausmerzen der Ch.-Empfindlichen). Im übrigen müssen wir uns streng hüten, von den Versuchen in vitro und bei Flagellaten auf Malariapa. zu schließen.

Z. B. fand ich Ch. bei Versuchen in vitro sehr schädlich für Trypanosomen, indem der Plasmaleib zerrissen wurde und zunächst nur der Kernapparat erhalten blieb, während in vivo gar keine spezifische Wirkung ausgeübt wurde, selbst nicht bei toxischen Dosen.

(Vgl. in diesem Zusammenhange auch die interessanten Mitteilungen Euglings (1918) über die allmähliche Ch.-Gewöhnung von Kolpidien und von Neuschloss (1919) über die von Paramäcien. Letztere gefestigte Paramäcien gewannen die Fähigkeit Ch. zu zerstören und konnten durch kl. Mengen Na_3AsO_3 wieder Ch.-empfindlich gemacht werden.)

Weiter fanden Giemsa und v. Prowazek bei der Mischung des Organbreis von Milz, Niere, Nebenniere, Leber, Serum und gewaschenen r. Bl. mit Ch.-Lösungen 1:1000, 2000, 3000 usw.und nach Zusatz von Flagellaten, daß die Organbreie das Ch. banden, so daß das Ch. nicht zerstörend auf die Flagelatten wirkte, während es ohne Organzusatz die Flagellaten abtötete.

Neue Untersuchungen von L. Michaelis, P. Rona usw. scheinen ferner zu zeigen, daß die **Wirkung des Ch. sehr verschieden ist je nach der Wasserstoff-Ionen-Konzentration des Mediums, in dem sich das Ch. befindet.** Da diese nun im Gewebe höher ist als im Blute, dürfen wir wohl hoffen, auch ein Verständnis dafür zu gewinnen, warum sich in manchen inneren Organen in vivo, trotz Ch., Malariapa. noch eine Zeitlang behaupten können. Vielleicht ist es so auch zu erklären, daß nach Dutt (1922) Ch. hydrochlor. 1 : 2000 toxischer auf Paramäcien wirkte als Ch. bihydrochlor.

Im Anfang scheint, nach erfolgter Resorption des Ch., eine vermehrte Beweglichkeit der jungen und halberwachsenen Malariapa. einzutreten und vor allem eine vermehrte Beweglichkeit des Pigments. Man kann das im lebenden Präparat gut verfolgen. Wir müssen das als Reizungserscheinung vor Eintritt der Lähmung auffassen. Einen Austritt von Pa. aus den r. Bl. habe ich nicht gesehen.

In einer Kultur des Perniziosapa., bei der auf 2 ccm der Kulturflüssigkeit 0,005 ccm einer 15%igen Lösung von Ch. bihydrochloric. zugesetzt wurden (entsprechend 2 g Ch. in der Gesamtblutmasse eines Menschen von 150 Pfd. Gewicht, verschwanden nach Bass (1922) die Pa. allmählich. Natürlich lassen sich auch diese Experimente nicht auf die Verhältnisse in vivo übertragen, da in vivo das Ch. fast sofort aus der Zirkulation verschwindet.

Zum Schluß noch eine Beobachtung C. Clarke's. Danach ließ Serum eines Kranken, der 4—5 Monate tgl. $^2/_3$ g Ch. erhalten hatte — in den letzten 24 h $2^2/_3$ g — Perniziosapa. in der Kultur gut zur Entwicklung kommen, dagegen nicht, wenn nicht Glukosezusatz erfolgte.

Zusammenfassung.

Die Frage ist also noch offen, wie das Ch. in vivo auf die Pa. wirkt. Eine direkte Wirkung dürfen wir wohl sicher ablehnen. Näheres S. 338.

Resultate der Chininwirkung auf die Malariaparasiten im allgemeinen.

Voraussetzung ist hierbei, daß das Ch. auch in therapeutischen Dosen (bei Erwachsenen 1 g auf einmal oder verteilt) gegeben und auch wirklich resorbiert wird,

und ferner, daß es sich nicht um Ch.-resistente Formen handelt. Ich behaupte auf Grund eines riesigen Materials bei Neuerkrankungen:

1. Das Ch. wirkt im allgemeinen weit stärker auf die Schizonten ein als auf die Gameten und bei den verschiedenen Pa.-Arten wieder stärker auf die Schizonten der T. als auf die der Perniziosa, am schwächsten auf die der Q. Ähnliches sahen auch MÜHLENS u. KIRSCHBAUM (l. c.), und NOHER (1920).

Die Tatsache, daß trotzdem gerade die T. oft besonders leicht rezidiviert (vgl. ACTON [1920] und WALCH und WALCH SORGDRAGER [1921] und andere), dürfte ev. auf lokale Rassenresistenz der Pa. zurückzuführen sein.

2. Bei den einzelnen Pa. wirkt es am stärksten ein auf die freien Merozoiten und die jungen Schizonten, welche noch nicht in die Substanz der r. Bl. eingesunken sind, weniger auf die halb-, am allerwenigsten auf die ganzerwachsenen Pa.

3. In erster Linie wird der Plasmaleib der Schizonten betroffen, das Chromatin scheinbar erst sekundär. BILLET und andere bestätigten das.

Indes sieht man bei manchen Pa., wenigstens in den ersten 10—12 h, auch kaum eine oder scheinbar gar keine Veränderung trotz ebensolanger Möglichkeit der Ch.-Wirkung. Ob dieses auf besonderer Widerstandsfähigkeit der betreffenden Pa. oder einer besonderen Beschaffenheit der infizierten r. Bl. beruht, ist z. Zt. noch nicht mit Sicherheit zu sagen. Weit wahrscheinlicher ist das erstere. (Vgl. später unter Ch.-Resistenz.) Wenn LEGER, M. u. BÉDIER, E. (1923) bei einem T.-Recidiv bei den Pa. trotz Ch. zwar keine Verminderung der Zahl aber Aufhören des Wachstums beobachteten, habe ich das bei sehr vielen Fällen nicht bestätigen können.

Gibt man das Ch. dicht vor Beginn der Sporulation, so geht die Entwicklung der Pa. scheinbar ruhig weiter. Das noch in Zirkulation befindliche Ch., falls es in genügender Menge vorhanden ist, tötet indes jetzt die Merozoiten, welche aus der Teilung der Schizonten hervorgehen.

Das heißt, das Ch. wirkt bedeutend stärker auf die rein vegetativen Entwicklungsformen der Malariapa., während das Plasma an Menge zunimmt und die Pigmentbildung stattfindet, als auf die Teilungsformen.

Wenn die Pa. der Perniziosa oft auch schon im jüngeren endoglobulären Stadium dem Ch. mehr Widerstand entgegensetzen als die der T., so scheint hierbei die besonders starke vitale Fähigkeit ihres Chromatins eine Rolle zu spielen.

Aber auch das im Vergleich zu den Tertianpa. dichtere Plasma der Perniziosapa. dürfte zur Erklärung der relativen Ch.-Resistenz der letzteren heranzuziehen sein. Ferner zeigt das die Tertianpa. umhüllende r. Bl. eine spezifische, hydropische Aufblähung, was die Wirkung des Ch. auf die Tertianpa. auch ev. eher begünstigt als bei denen der Perniziosa und Q.

Jedenfalls ist bei Perniziosa die Ch.-Einwirkung auf die Pa. morphologisch schon bedeutend schwieriger zu verfolgen, am ehesten noch bei den jungen Ringformen, in Form einer feinen Ausfransung des Plasmarandes und Abnahme der Färbbarkeit. Und doch muß auch bei den erwachsenen Pernizioaspa. eine gewisse Schädigung durch das Ch. eintreten, indem auch hier die Sporulation später eintritt, und die jungen Merozoiten verspätet bzw. bei wiederholter Ch.-Dosis öfters gar nicht mehr in die r. Bl. eindringen.

4. Wird Ch. nicht längere Zeit hindurch in therapeutischen Dosen gegeben, bleiben einige Schizonten am Leben, die später zu Rückfällen Anlaß geben können.

5. Bei frühzeitiger, energischer Chininisierung kommt es meist auch gar nicht zur Bildung von Gameten.

Ist es aber schon zur Gametenbildung gekommen, können die jungen und halberwachsenen Gameten der T. und Q. durch wiederholte Chininisierung oft noch abgetötet werden, sicher bedeutend schwerer schon die der Perniziosa. Auf die erwachsenen Gameten hat das Ch. am wenigsten

Wirkung, am allerwenigsten auf die der Perniziosa. Da aber das Ch. Einfluß auf die Formen hat, aus denen die Gameten entstehen, ist es verständlich, daß bei energischer, wochenlanger Ch.-Therapie (z. B. 1—1 ⅓ g pro die) schließlich auch die Gameten verschwinden müssen. Vgl. auch THOMSON und DARLING.

Verschiedene Autoren, wie MARCHIAFAVA und BIGNAMI, ferner JAMES, WERNER und BASS machten bereits auf das Auftreten zahlreicher Gameten nach ungenügender Ch.-Verabreichung aufmerksam. POLETTINI will auch nach anstrengenden Kuren (z. B. Hg-, As-Kuren usw.) stärkere Gametenbildung gesehen haben.

Bisher waren die meisten Forscher, außer BILLET, der Meinung, daß die sexualen Formen überhaupt nicht durch Ch. beeinflußt würden.

6. Unter den Gameten scheinen am widerstandsfähigsten gegen Ch. wieder die Makrogameten zu sein. Dagegen werden die Mikrogametozyten, wenigstens bei T. oft bald abgetötet, während die Makrogameten noch weiter im Blute sichtbar bleiben können, um dann bei energischer Ch.-Therapie ebenfalls in wenigen Tagen zu verschwinden. Die erwachsenen Makrogameten der Perniziosa können dagegen trotz hoher Ch.-Dosen zuweilen noch wochenlang im Blute auftreten. Vgl. dagegen LÖWENSTEIN (1919).

Der Grund für die Ch.-Resistenz derselben ist in ihrem, im Vergleich zu den männlichen Gameten, dichteren Plasmaleibe zu suchen.

GUALDI und MARTIRANO, BIGNAMI und BASTIANELLI zeigten ferner, daß die Gameten der Perniziosa aus dem Blute eines Kranken, welcher Ch. bekommen, trotzdem im Anopheles zur Sporogonie schritten, daß also auch die Mikrogametenbildung durch Ch. nicht gestört sein konnte.

Auch SCHAUDINN (l. c.) sah in Leme (in Istrien) im Blute eines sorgfältig chininisierten Mädchens T.-Gameten und konnte damit noch An. infizieren. D. THOMSON sah sogar, trotz 2 g Ch. tgl., Geißelbildung auftreten, so lange überhaupt Gameten vorhanden waren. JANCSÓ sah auch, trotz Ch. jeden 6. und 7. Tag, eine Infektion von An. durch die Chininisierten ermöglicht, ebenso DARLING bei täglicher Ch.-Dosis von $^2/_3$ g.

Indes scheinen nicht immer die Mikrogametozyten unbeeinflußbar durch Ch. zu sein.

Verf. beobachtete einen Togo-Negerknaben mit reichlichem Befunde an Gameten der Perniziosa, durch den von 2 An. costales einer infiziert werden konnte, der aber nach 6tägiger Chininisierung (à 1,5 g) 4 Kontroll-An. costales nicht mehr zu infizieren vermochte, obgleich die Makrogameten im Blute weiter nachweisbar blieben.

Auch SCHOO konnte, wenn er 3 Tage hintereinander je 1 g Ch. gab, keine Infektion bei den An. bewirken, während ein Drittel der An. mit dem Blute nichtchininisierter Malariker infiziert werden konnte.

Auch die große Einschränkung der M., von der R. KOCH, und andere durch Massenchininisierung der malariainfizierten, also doch Gameten führenden eingeborenen Bevölkerung in Dar es Salam und Neuguinea usw. berichten, scheint mir für meine obige Erklärung zu sprechen. Würden die Mikrogametozyten dieselbe Resistenz dem Ch. entgegensetzen, so wäre eine Ausrottung der M. bei der malariaverseuchten Bevölkerung auf Grund der KOCHschen Anschauungen mindestens sehr erschwert. Die wenigstens teilweise Beeinflußbarkeit der Mikrogametozyten durch Ch. dürfte daher sowohl in therapeutischer wie in prophylaktischer Beziehung wichtig sein.

Vielleicht kommt man der Wahrheit am nächsten mit der Annahme, daß die Mikrogametozyten je nach ihrem Alter sich dem Ch. gegenüber ev. verschieden verhalten.

Im übrigen hat auch RIEUX gezeigt, daß, wenigstens bei T., die Gameten, selbst bei verteilten Dosen viermal 0,25 pro die, dem Ch. zwar länger widerstehen als die Schizonten, schließlich aber auch degenerieren. Das Plasma färbt sich schwächer und zierlicher und die SCHÜFFNER'sche Tüpfelung wird seltener, bzw. fehlt ganz. Also eine weitere Bestätigung unserer obigen Behauptung.

Man muß die unter 1—6 erwähnten Unterschiede in der Wirkung des Ch. bei kritischer Würdigung seines therapeutischen Wertes wohl berücksichtigen und ebenso bei Erprobung aller anderen angeblichen M.-Heilmittel. Bei der allgemeinen Beurteilung der Wirksamkeit des Ch., sowohl gegenüber den einzelnen Pa. als auch gegenüber den einzelnen Entwicklungsformen einer bestimmten Parasitenart, muß man überhaupt alle Fälle ausschließen, wo es sich um eine Neigung zur Spontanheilung handelt. Es scheint nicht nötig zu sein, daß in diesen Fällen als äußerer Ausdruck der Neigung zur Spontanheilung immer gerade Gameten im peripheren Blute kreisen. Vielmehr zeigen auch die Schizonten in solchen Fällen eine verringerte Resistenz gegen Ch. Man kann also, was früher gar nicht und auch jetzt noch viel zu wenig berücksichtigt wird, durchaus nicht jeden Fall von Malaria gebrauchen, um allgemein gültige Gesetze für eine richtige Therapie mit Ch. oder irgendeinem neuen Mittel herleiten zu können. Daher dürfen auch die in Europa bei Rezidiven gemachten Erfahrungen nicht ohne weiteres auf die Neuerkrankungen in den Malariaändern selbst übertragen werden.

Ich warne daher aus den oben erwähnten Gründen, bei der Ch.-Therapie eine weitgehende Schematisierung zu üben und empfehle nur allgemeine Richtlinien, die im Einzelfalle eine Individualisierung gestatten.

Mir gelang es z. B. mehrfach, in Fällen von T. (Rezidiv) mit Neigung zur Spontanheilung, durch 1 g Ch., gegeben statt nach der früheren Schulregel 5—6 h vor dem Anfall, schon 24 h vor dem erwarteten Anfalle, denselben zu unterdrücken. Ja, sogar T. duplicata (Rezidiv) mit Neigung zur Spontanheilung, konnte durch 1 g Ch., in der Apyrexie gegeben, für die nächste Zeit geheilt werden. Nach den Anschauungen Golgi's, der scheinbar hauptsächlich mit Neuerkrankungen und deshalb mit Schizonten zu tun hatte, würde das unmöglich sein. In solchen Fällen mit Neigung zur Spontanheilung genügten oft sogar ½ g Ch. zur Heilung. Vgl. ferner Cardamatis (1918) und Mühlens u. Kirschbaum (1924) l. c., die bei Paralytikern Impf-T. schon mit ungewöhnlich kleinen Dosen radikal heilen konnten. **Ich glaubte früher, daß das auf die Ausschaltung der Sporogonie bei den Pa.-Stämmen der Impf-M. zurückzuführen wäre.**[1])

Wirkung des Chinins auf die Malariasporozoiten

im Blute ist noch nicht gesehen worden. Bei Zusatz von einigen Tropfen Ch. auf eine Aufschwemmung der M.-Sporozoiten aus den Speicheldrüsen der Mücke kann man eine schnelle Verklumpung und Formveränderung derselben beobachten.

Chinin, Leukozytose und Leukozyten.

Die Leukozytose scheint durch Ch.-Wirkung direkt nicht beeinträchtigt zu werden, nur daß sie scheinbar nach Ch. etwas später eintritt, aber dann in noch stärkerem Grade als ohne Ch. Der Grund dürfte sein, daß durch die Ch.-Wirkung eine Menge Pa. absterben, deren Leiber und Stoffwechselprodukte wie das Pigment durch die Leukozyten aus dem Kreislauf fortgeschafft werden müssen.

Binz glaubte früher, daß das Ch., lähmend auf die Leukozyten wirkte. Die oben besprochene Tätigkeit der Leukozyten als Leichenträger der Pa. spricht gegen jene Anschauung.

Ein gesetzmäßiges Verhalten der Leukozytenkurve infolge von Ch. war auch bei den 30 Fällen Matkos (1919) nicht zu bemerken. (Bei 1 g Ch. bisulf. endovenös 21mal Leukopenie, 8mal Leukozytose.)

---

[1]) Nach den Mitteilungen Yorkes & Macfies (1924) (Transact. R. Soc. Trop. M. a. Hyg. Vol. 18. N. 1 u. 2) war die leichte Heilbarkeit der Paralytiker aber auch bei Übertragung der M. durch An. festzustellen.

Höhe der therapeutischen Chinin-Tagesdosis.[1])

Dieselbe muß beim Erwachsenen **1 g als Minimaltagesdosis** bei Tertiana-, Quartana- und leichteren Perniziosa-Fällen betragen, bei **Perniziosa-Neuerkrankungen und schweren Rezidiven 2 g**, (allerhöchstens 3 g bei schwerer Ch.-Resistenz, wenn selbst Kombination von Ch. + Neosalvarsan nutzlos war).

Ich warne, wie auch LAVERAN und BASS, auf das dringendste, ohne Not 2 g als Tagesdose zu überschreiten und rate unbedingt von höheren als 3 g pro die ab, da erfahrungsgemäß, wenn 3 g nicht helfen, auch noch höhere Dosen erfolglos bleiben. Man muß in solchen Fällen durch Schwitzbäder für Blutentlastung der inneren Organe und Hauthyperämie zu sorgen suchen. Ähnlich urteilt auch ROWE (1920).

Auch CRAIG empfiehlt bei Perniziosa nur bis 2,0 g Ch. pro die. Nur BATES geht in schweren Fällen bis zu 4,0—6,0 g! PHEAR (1920) bis auf gewöhnlich 3 mal tgl. 1,0 während des Fiebers, ähnlich ABRAMI (1917), SEGUIN (1921) bis zu 3 Tagen tägl. 4 g, DAVIS, KERFOOT u. CLARKE (1919) sogar bis 13,3 g bei Komatosa!!! Das ist schon mehr Giftmord.

Im Ancon Hospital (Panama-Kanal) wurden gewöhnlich 2 g gegeben, $3 \times {}^2/_3$, VON DEEKS bei ungenügend Genährten bis $3 \times$ tgl. 1 g, von HERRICK 2 bzw. $3 \times {}^2/_3$ g, im Colon Hospital gleichfalls 2 g (6 und 11 a. m. je 1,0). Zartere Patienten mit geringerer Blutmasse werden natürlich entsprechend weniger Ch. erhalten als blutreiche.

MÜHLENS (1920) will neuerdings auch mit kleinen Dosen, 0,25 g Ch.-Urethan intravenös an 3 aufeinanderfolgenden Tagen bei T.-Rezidiven und bei Nachbehandlung mit gleichen Dosen an je 3 Tagen nach je 6—7 Tagen Pause ebenso gute Resultate erzielt haben wie mit großen Dosen. Indes betont schon NOCHT, daß diese an Rezidiven gewonnenen Resultate sich nicht auf Neuerkrankungen übertragen lassen.

Höhe der therapeutischen Chinin-Einzeldosis.

1. Methode der größeren Einzeldosen zu 1,0 g.

Dieselbe ist seit langem bei der Mehrzahl der Ärzte die übliche. Vgl. auch RUBASCHKIN (1923).

Die Praxis hatte es aber schon früher, besonders in Italien, mit sich gebracht, daß bei ch.-empfindlichen Personen in manchen Fällen von T. und Q. und vor allem auch bei Perniziosa die therapeutische Dosis manchmal in Einzeldosen verteilt gegeben wurde. Z. B. gab Verf. in Kamerun schon 1894/95 oft genug 2,3, ja 4 mal 0,5 g Ch. pro die bei gewöhnlicher Perniziosa, später, bei Neigung zu Schwarzwasserfieber, auch noch kleinere Dosen. Indes wird diese Verteilung stets von Fall zu Fall bemessen und im allgemeinen, besonders bei T. und Q., an größeren Einzeldosen von 0,5—1,0 festgehalten. Vgl. auch ROW.

2. Methode der (systematisch) verteilten kleineren Dosen. (NOCHT.)

NOCHT, der mit UFER diese Methode für alle Pa. systematisch ausbildete, ließ früher 0,2 Ch. in 2 stündigen Zwischenräumen, 5 mal, neuerdings auch schon $4 \times 0{,}25$ geben, ohne Rücksicht auf das jeweilige Fieberstadium. Erbricht der Patient eine Dosis, so bekommt er sofort noch einmal die gleiche; so wurde täglich niemals weniger als 1,0 gegeben. Über die weitere Nachbehandlung siehe weiter unten. Die Erfolge waren nach NOCHT sehr gut, die Behandlungsdauer nicht länger als bei großen einmaligen Ch.-Dosen, die Rezidive angeblich weniger zahlreich. Ähnliches berichtet MART. MAYER (1922). Die mikroskopische Beeinflussung der Pa. durch kleine verteilte Dosen konnte ich mit RIEUX besonders bei der T. durchaus bestätigen.

---

[1]) Voraussetzung ist natürlich gute Resorption und ein Präparat mit genügendem Alkaloidgehalt.

Während in 26,4 % der mit großen Dosen behandelten Fälle NOCHT's nach einmaliger Ch.-Verabreichung kein Fieber mehr auftrat, blieben bei den mit kleinen Dosen behandelten die Anfälle in 41,8 % aus. Als weitere Vorteile werden gerühmt der Mangel an Nebenerscheinungen, die den Gebrauch des Ch. so unangenehm machen, die verringerte Gefahr des Eintritts von Schwarzwasserfieber und die Möglichkeit, sofort mit der Therapie zu beginnen, nachdem die Diagnose auf M. gestellt ist.

Bei näherer Betrachtung widersprechen diese Resultate unseren früheren Ausführungen nicht. Das innerhalb eines doch ziemlich kurzen Zeitraums (8 h) eingeführte Ch. muß sich in den Körpersäften bzw. -zellen anhäufen, so daß in Wirklichkeit auch bei dieser Methode eine entsprechend große Ch.-Menge in ziemlich kurzer Zeit auf die Pa. einwirkt. Vor allem ist bemerkenswert, daß nicht die ängstliche Rücksichtnahme auf die Intermission genommen wird, wie es R. KOCH bei Perniziosa vorschreibt, ein Verfahren, das von Verf. schon von Anfang an energisch bekämpft wurde.

Vergleich der beiden Methoden.

So schön die Resultate NOCHT's bei Hospitalbehandlung werden können, rate ich doch dringend, allermindestens bei allen schwereren Neuerkrankungen an Perniziosa, vorläufig bei den größeren Einzeldosen zu verharren, also bei 1,0 2mal, oder 4mal 0,5. Die intramuskulären oder intravenösen Injektionen des Ch., die uns von der fast stets vorhandenen Gastritis unabhängig machen, werden wir noch besonders zu behandeln haben. LAVERAN, TERBURGH, MACGILCHRIST, JAMES, BREM, ROW stehen auf ähnlichem Standpunkte. Auch während des Weltkrieges fand MUNK es auf Grund eines sehr großen Materials in Polen und Wolhynien besser, das Ch. in großen Dosen einige h vor dem Anfall bei schwereren Fällen zu geben.

Unter den 57 Perniziosafällen von KÜLZ, bei denen er von günstigen Erfolgen von 5 × 0,2 Ch. berichtet, waren nur 11 Neuerkrankungen. Es ist aber keine Frage, daß Rezidive an sich weit leichter zu beeinflussen sind als Neuerkrankungen. **M. E. haben die Erfahrungen des Weltkrieges überzeugend bewiesen, daß, namentlich bei ch.-resistenter M., wie in Mazedonien und z. T. in Syrien die großen Dosen von 1 g bzw. $^2/_3$ oder mindestens $\frac{1}{2}$ g den kleineren überlegen waren.** Fast sämtliche engl. Autoren stehen auf demselben Standpunkt. ROLL und REITLER (1919) gaben im T.-Abfall sogar 2 g Ch. auf einmal.

Es ist ganz klar, daß in Fällen von Gefahr, wenn ich eine therapeutische Einzeldosis von 1 g gebe, ein therapeutischer Erfolg eher zu erwarten ist, als wenn erst nach 10 h die therapeutische Tagesdosis erreicht ist. Durch mäßige Morphiumdosen kann man sehr wohl das Zusammenklingen der M.- und der Ch.-Wirkung abkürzen und es dem Patienten erträglich machen. **Ferner soll m. E. in Malarialändern schon aus erziehlichen Gründen die therapeutische Dosis sich möglichst mit der prophylaktischen decken.** Eine Ch.-Prophylaxis mit verteilten Dosen wird aber von der Masse der Bevölkerung erfahrungsgemäß meist doch nicht durchgeführt. Intramuskuläre Ch.-Injektionen, wo dieselbe notwendig, wird man ebenfalls schon aus äußeren Gründen nur 1mal, höchstens 2mal pro die wiederholen.

Bei Ch.-Empfindlichkeit und Gefahr von Schwarzwasserfieber (also auch bei M.-Rezidiven in Schwarzwasserfiebergegenden) ist und bleibt NOCHT's Therapie ein schöner Fortschritt. Nur möchte ich vor der schematischen Anwendung der Therapie mit fraktionierten Ch.-Dosen in allen Fällen warnen.

Höhe der Chinindosis bei Kindern.

Als therapeutische Tagesdosen rechnete man früher bei Kindern im allgemeinen 0,1 g für jedes Lebensjahr bis zum 10., vorausgesetzt, daß

es sich um sonst kräftige Kinder handelt, um von da an Dosen wie bei Erwachsenen zu geben.

Kinder vertragen nach den übereinstimmenden Ansichten aller Autoren Ch. viel besser als Erwachsene. MONCORVO empfiehlt für Säuglinge sogar 0,25—0,5 in 24 h, für jüngere Kinder 0,5—1,0, ähnlich NOGUE (1922). Im übrigen muß man ihnen zugeben, daß für die Behandlung mehr die Schwere der Infektion als das Alter der Kinder in Betracht zu ziehen ist. Vgl. auch FIDAO (1923).

Sehr annehmbar erscheint der Vorschlag von KÜLZ, die Ch.-Dosis für Kinder nach der Zahl der Kilo Körpergewicht zu bemessen. Man könnte für jedes halbe Kilo 0,01 Ch. rechnen. Leider wird sich bei der Masse des Volkes dieser Vorschlag nicht durchführen lassen.

Gerade Kindern wird man Ch.-Präparate geben, die keinen bitteren Geschmack hinterlassen, z. B. Ch.-Schokolade, wenn man nicht gezwungen ist, gleich intramuskuläre Injektionen zu machen.

Nach COLLODI sollen Resorption und Ausscheidung besser vor sich gehen, wenn die Kinder glauben, Konfekt zu bekommen, als wenn sie Ch. bewußt als Heilmittel nehmen. Eine psychische Beeinflussung in dieser Beziehung ist durchaus glaubhaft.

Näheres über Chinintherapie bei den einzelnen Malariaarten.

Es ist ganz unmöglich, alle die verschiedenen Methoden hier aufzuzählen, Quot capita tot sensus. Über die in England angewandten Methoden vgl. ANDERSON (1922), der die einzelnen Methoden klinisch erprobte, und zwar hauptsächlich bei T.

Nocht's Schema der Therapie und Nachbehandlung. (Vgl. Nocht u. Mart. Mayer.)

NOCHT gibt das Ch. (1 g) während der Fieberzeit und nach dem letzten Fiebertage noch etwa 5 Tage weiter. Dann 4 Tage Pause, 3 Tage Ch., 4 Tage Pause, 3. Tage Ch. usw. etwa 6 bis 8 Wochen.

NOCHT und MAYER betonen m. E. noch nicht entschieden genug die unbedingte Notwendigkeit, prinzipiell bei jedem Fall von Perniziosa im Anfange, mindestens bei Neuerkrankungen, 2 g Ch. zu geben. (Früher gab NOCHT auch bei jeder Perniziosa nur 1 g.)

SILBERGLEIT (D. med. Woch. 1917, S. 95) war während des Weltkrieges mehrfach genötigt, die Dosis von 5mal 0,2 g Ch. auf 5mal 0,3 g zu erhöhen, ähnlich auch SCHITTENHELM und SCHLECHT, RUSS (1921) und andere. JOB und HIRTZMANN (1916) gaben wenigstens während der ersten 6 Tage 6mal 0,25 Ch.

Ziemanns Methode der Therapie.

1. bei gewöhnlicher, nicht resistenter Tertiana und Quartana.

Bei Tertiana und Quartana halte man sich im allgemeinen an die Regel, das Ch. in Dosis von 1 g 2—3 h. vor dem zu erwartenden Anfalle, weil dann der Ch.-Spiegel des Blutes zur Zeit des Anfalls am höchsten ist, zu geben und dann täglich 1 g Ch. bis zur erfolgten Entfieberung bzw. zum Schwinden der Schizonten.

Gibt man das Ch. zu früheren Zeiten, verwischt man vielleicht den Fiebertypus. Die Kurve wird unregelmäßiger und das Fieber ohne Blutkontrolle schwerer zu behandeln.

Bei ambulanter und bei Massenbehandlung wie im Weltkriege und vor allem bei Neuerkrankung rate ich dringend, **sofort nach Stellung der Diagnose mindestens 1 g Ch. zu geben,** ganz gleichgültig, in welchem Entwicklungsstadium sich die Pa. gerade befinden, **und täglich bis zum Schwinden der Schizonten 1 g Ch. (als Minimaldosis)** weiter zu reichen.

Der Kampf gegen die Pa. ist so schnell wie möglich zu eröffnen, solange die jungen Schizonten sich noch nicht weiter in die Substanz der infizierten r. Bl. eingegraben haben. Da das Erbrechen des Kranken eine Resorption der wirksamen Ch.-Dose hindern würde, muß Ch., falls das Erbrechen nicht zu stillen ist (vgl. den betr. Abschnitt) sofort intramuskulär eingespritzt werden. Wir haben dann die Möglichkeit, den nächsten Anfall überhaupt zu unterdrücken.

Bei kräftiger Konstitution kann man zweckmäßigerweise am Ende des Anfalls sogar ein zweites g Ch. geben. 24 h. später, am Tage der Apyrexie, sind die Pa. gänzlich aus dem peripheren Blute geschwunden. Trotzdem geben wir 1 g Ch. 24 h. nach dem Anfalle am fieberfreien Tage, sowie auch 2—3 h. vor dem nächsten, sonst fällig gewesenen Fieberanfall.

In derselben Weise ist die Behandlung aufs energischste sofort aufzunehmen, wenn eine neuauftretende Malaria eine schon bestehende Krankheit, z. B. Tuberkulose aufs ungünstigste beeinflussen würde.

Handelt es sich dagegen um eine Neuerkrankung am Tage der Apyrexie bei einem kräftigen Manne, bei dem dieselben Verhältnisse eine Individualisierung gestatten, wird man mit dem Ch. ruhig bis 2—3 h vor dem Fieberanfalle warten, da man den Anfall jetzt doch nicht mehr mit Sicherheit unterdrücken kann, und man wenigstens die Aussicht hat, mit Ch. 2—3 h vor dem Anfall gegeben und dies mehrfach wiederholt, eine radikale Heilung zu erzielen.

Jedenfalls bleibt das A und O einer richtigen Ch.-Therapie, auch bei den leichtesten Fiebern, eine möglichst frühzeitige und energische, möglichst mit Schwitzbädern kombinierte Ch.-Behandlung des Fiebers selbst und eine ebenso energische Nachbehandlung. Vgl. unten.

Wie wichtig eine energische Behandlung selbst bei gewöhnlicher T. ist, beweisen die Mitteilungen SOULIÉS, der im Weltkriege in Mazedonien eine Anzahl von T.-Fällen sogar tödlich verlaufen sah.

Bei chininresistenten Formen sind natürlich die Ch.-Dosen ev. zu verdoppeln, bzw. mit Neosalvarsan zu kombinieren. Siehe dieses.

2. bei Perniziosa.

Während der Fiebertage prinzipiell täglich 2 g Ch. in Dosen von 1,0 bzw. 4 × 0,5 g bis zur Entfieberung bzw. Schwinden der Schizonten. Im einzelnen

a) bei Perniziosa-**Neuerkrankung**

sofort nach Stellen der Diagnose 1,0 g Ch. ganz oder geteilt per injectionem, 1,0 ganz oder geteilt per os. (1 g per injectionem während der ersten 3—4 Tage). Im ganzen 2 g Ch. tgl. weiter bis zum Schwinden des Schizonten.

b) Bei Perniziosarezidiven, bei welchen es zu tieferen und regelmäßigen Intermissionen kommt, Ch. in Dosis von mindestens 1 g (bez. 2 × 0,5) nur in der Intermission, wenn die großen Perniziosaringe mit Pigment im peripheren Blute sich finden, nach 3—4 h 1 weiteres Gramm (bez. 2 × 0,5)! Während des Fieberanfalls kein Ch., da wir durchschnittlich nach 12—20 h eine neue Intermission zu erwarten haben. In dieser wird wiederum 2 g gegeben und so weiter bis zur Entfieberung bzw. Schwinden des Schizonten. Bei dieser Behandlung haben wir zweifellos die Aussicht, die Regelmäßigkeit der Fieberkurve am wenigsten zu stören.

Ist das Rezidiv ein schweres mit mangelnder Intermission, also verlaufend wie ein Erstlingsfieber, wird wie bei ad 1 verfahren.

In Westafrika hatte man im übrigen guten Grund, schon vor R. KOCH, das Ch. möglichst während der kurzen Remission der Perniziosa zu nehmen, da die Erfahrung gelehrt hatte, daß

in jeder Schwarzwasserfiebergegend Ch., während des Fieberstadiums gegeben, ganz besonders leicht zur Auflösung eines Schw.-Anfalles disponierte. Daher die allgemeine Anschauung in Westafrika, daß man während einer Perniziosa Ch. nie bei einer Temperatur über 38° C nehmen dürfe. Diese Regel war sehr praktisch für alle Tropenbewohner mit chronischer M., deren im allgemeinen leichte Fieber durch tiefe Intermissionen ausgezeichnet sind, die also auf Temperaturen unter 38° C rechnen können, ist aber direkt verderblich für die vielen Neuerkrankungen. Diese erwarten oft tagelang vergeblich Temperaturen unter 38° C. Aus der bei Perniziosaneuerkrankungen ganz unbegründeten Angst vor Schw. nehmen diese Patienten kein Ch. Das Fieber wird immer hartnäckiger, die Zahl der Gameten häufiger, die Anämie immer ausgesprochener, und die Disposition zu dem, was gerade vermieden werden sollte, zum Schw., wird jetzt erst geschaffen. Hier ist jede Minute kostbar.

In allen Fällen ad 1 und 2, in denen die Pa. sich hauptsächlich in den Kapillaren innerer Organe befinden und dadurch gegen Ch. z. T. geschützt sind, verbinde ich die Ch.-Therapie mit der energisch wiederholten, schon erwähnten Anwendung von Schwitzbädern. (Vgl. weiter unten.)

Man gebe das Ch. per os oder intramuskulär stets etwa 1—2 h vor Beginn des Schwitzbades, damit das Ch. seine Hauptwirksamkeit noch während des Schwitzens entfalten kann.

c) Handelt es sich um Perniziosarezidive in einer Schwarzwasserfiebergegend, gibt man, auch wenn der Betreffende noch kein Schw. gehabt hat, das Ch. am besten sowohl während des Fiebers, als während der Nachbehandlung verteilt in Dosen von $5 \times 0{,}2$ bis sogar $10 \times 0{,}1$. Man muß es tun, wenn Polychromatophilie, Normoblasten usw. eine starke Reizung der hämapoetischen Organe vermuten lassen.

Über Behandlung der M. bei Schw.-Kandidaten vgl. Schw.

Verfassers Methode der Nachbehandlung.

a) bei gewöhnlicher Tertiana und Quartana (N. wie R.). Nach Schwinden der Schizonten bzw. Entfieberung noch 8 Tage täglich 1 g Ch., dann 2 Tage Pause, 2 Tage Ch. (1 g), 2 Tage Pause, 2 Tage Ch. (1 g), dann jeden Mittwoch und Sonnabend je 1 g, noch 6—8 Wochen.

b) bei gewöhnlicher Perniziosa, entsprechend (nach Schwinden der Schizonten noch 1 Woche täglich 2 g, dann 2 Tage Pause, 2 Tage Ch. (1 g), 2 Tage Pause, 2 Tage Ch. (1 g), dann wie ad a.

c) bei chininresistenter Malaria wie ad b, nur kombiniert mit Neosalvarsan (siehe dieses) und je nach dem Falle noch längere Nachbehandlung nach der Entfieberung.

Ist man nicht auf Massenbehandlung angewiesen und kann man individualisieren, gebe man das Ch. nur so lange weiter, bis das Blutbild mindestens vier Wochen völlig normal geblieben ist. (Vgl. unter Diagnose). Überhaupt sei man **weniger bedacht auf ein strenges Schema als auf den kranken Menschen.**

Weiteres über Nachbehandlung der Malaria.

Als goldene Regel muß gelten, in allen Fällen, mag der Verlauf auch noch so leicht gewesen sein, die energischste Nachbehandlung einzuleiten. Die Lehren Torti's schienen in bezug auf die Nachbehandlung wieder in Vergessenheit geraten zu sein.

Torti (l. c.) gab 8 Tage hindurch nach Aufhören des Fiebers Ch., bei Perniziosa sogar in 3facher Dosis, pausierte dann einige Tage, um es dann wieder 6 Tage hindurch täglich zu geben und so weiter. Auch Sydenham (l. c.) gab bereits Ch. noch 8 Tage nach Aufhören der Fieber.

Als Verf. 1894/5 in Afrika ohne Kenntnis der obigen Autoren zum erstenmal in der Neuzeit eine energische Nachbehandlung durch Ch. bei einem einheitlichen großen Menschenmaterial durchführte, bei gleichzeitig äußerst energischer Behandlung der Neuerkrankungen und mikroskopischer Blutkontrolle, waren die Resultate geradezu glänzend gegenüber den früheren, die Zahl der Rezidive eine außerordentlich kleine. Dies in einem außerordentlich schweren Fieberjahre Westafrikas.

Wie notwendig längere Nachbehandlung ist, geht auch aus einer interessanten Tabelle ACTONS (1920) hervor.

	Zahl d. Rückfälle während Wochen d. Behandlung								Zahl d. Rückfälle während Wochen d. Nachbehandlung																
Wochen	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	19	27
Rückfälle	—	1	4	6	7	12	19	53	139	248	199	89	82	43	25	26	7	6	4	2	1	2	1	1	1

Im ganzen 978 T.-Rückfälle.

A. PLEHN (1918) sprach sich gegen jede längere Nachbehandlung aus.

Behandlung der Gametenträger.

Die Mehrzahl der Autoren steht auf dem Standpunkt, daß, solange noch Gameten, z. B. Halbmonde, im Blute vorhanden sind, eine Nachbehandlung nötig ist, da diese den Beweis einer latenten Infektion darstellen. Diejenigen Autoren, die keine Parthenogenese der Gameten annehmen, müßten, vorausgesetzt, daß nur Gameten im Blute nachweisbar sind, eine Behandlung als unnötig ablehnen. Weiteres unter Neosalvarsan und Prophylaxe.

Heute dürften fast alle Ärzte darin einig sein, daß man bei M. mindestens noch mehrere Tage nach stattgehabter Entfieberung Ch. täglich zu geben hat und dann in Pausen oder ununterbrochen noch eine Zeitlang weiter. Die Vorschriften der einzelnen Autoren sind da sehr verschieden. Es ist ganz unmöglich, hier alle aufzuführen. Daher hier nur

Einige Methoden der Malaria-Behandlung aus der Weltliteratur.[1])

a) Die Amerikanische Methode, empfohlen von C. C. BASS, W. KRAUSS, W. H. DEADERICK, G. DOCK u. C. F. CRAIG. Vgl. BASS (1919), (1921) u. (1923).

„Bei akuter M. 10 grains (0,65) Ch. sulfuricum 3mal am Tage, wenigstens 3—4 Tage hindurch, dann 10 grains jeden Abend vor dem Schlafengehen während 8 Wochen. Für Malariker ohne akute Symptome nur 10 grains jeden Abend für 8 Wochen. Für Kinder unter 1 Jahre ½ grain, bei 1 Jahr 1 grains, bei 2 Jahren 2 grains, 3—4 Jahren 3 grains, 5—7 Jahren 4 grains, 8—10 Jahren 5 grains, 11—14 Jahren 8 grains."

b) THOMSON's Methode (1917). Ch. tgl. 2 g in wässeriger Lösung während 3 Wochen oder länger bis zum Verschwinden der Gameten. Für Prophylaxe tgl. 1—1 ⅓ g.

c) Standard-Methode im 4. London General Hospital nach Row (1919). 2 g Ch. tgl. = 3 × tgl. ⅔ g während 10 und mehr Tage. Zur Prophylaxe ⅔ g tgl. oder ⅔ g 3 × tgl. an 2 Tagen in jeder Woche.

d) Ross' Methode. Vgl. R. Ross und JAMES (1919) und unter Prophylaxe. Vgl. ferner „Provisional Instructions for the treatment of cases of Malaria in the united Kingdom" (Jo. R. Army M. Corps 1917, B. 29, S. 354).

Weltpreise der gewöhnlichsten Chinin-Präparate (umgerechnet nach dem Kurse von 18,5 M. = 1 £.

Chinin hydrochlor. Ph. G. 5	M. 100 pro kg
„ bihydrochl.	„ 103 „
„ purissim. praecip.	„ 111 „
„ sulfur. Ph. G. 5	„ 87 „
„ bisulfur.	„ 87 „
„ tannic.	„ 60 „

[1]) Vgl. Weiteres, z. B. bez. der italienischen und französischen Methode bei Abschnitt „Kriegsmalaria" S. 466 und 467.

Chinin hydrochlor. in Tabl. à 0,25 (1000 T.)	M. 104	pro kg
Cinchonin hydrochlor.	„ 34	„
Chinidin sulfur.	„ 70	„
Hydrochinin hydrochloric.	„ 220	„
Euchinin	„ 210	„
Aristochin	„ 500	„
Optochin basic.	„ 385	„

(Angaben der Chinin-Fabrik ZIMMER in Frankfurt a. M. Mai 1924.)

Chininpräparate, per os zu nehmen.

Die Methode, Ch. innerlich zu nehmen, ist die gewöhnliche Methode; man kommt im allgemeinen mit ihr auch völlig aus. Von R. Ross (1919), McLay (1922), Mc Gilchrist (1917), Grundmann, Zweig u. Matko (l. c.) usw. bevorzugt.

1. Die bitteren Chininpräparate.

Unter ihnen kommen therapeutisch am meisten in Frage:

Ch. hydrochloric., bihydrochloric., sulfur., bisulfur., als weniger bitter neuerdings noch Hydrochin. hydrochloric., Chinidin.

Chinin. hydrochloricum und sulfuricum.

Ersteres war bisher noch immer das am meisten angewandte Präparat. Bei Massenbehandlung sollte man ruhig das billigere von einigen neueren Autoren, wie Mc Gilchrist, Acton usw. sogar bevorzugte sulfuricum nehmen. Wo wir im Texte schlechthin von Ch. reden, ist stets Ch. hydrochloricum oder sulfuricum gemeint. Wir geben dasselbe, wie alle oben erwähnten Präparate, wegen des bitteren Geschmacks am besten mit umhüllenden Mitteln, als Ch.-Perlen mit Gelatineüberzug, Dragées (mit einem Zuckermantel) oder leicht lösliche Tabletten. Dragées und Tabletten enthalten Bindemittel und müssen in warmem Wasser unbedingt leicht zerfallen.

Ältere mit Gelatine überzogene Pillen sind oft schwer oder gar nicht in H_2O löslich.

Einnahme in Oblaten.

Man schüttet das Ch.-Pulver auf die Mitte einer nicht zu stark befeuchteten Oblate, rollt die Kanten der Oblate über dem Pulver zusammen, so daß dasselbe gleichmäßig umhüllt ist und schluckt das Ganze mit einem Glase Wasser hinunter. Oblaten in feuchtem Klima trocken aufbewahren.

Bisher war es oft üblich, 4—5 Tropfen verdünnter Acid. hydrochlor. zur besseren Resorption hinzuzufügen. Sinton (1923) versetzt das Ch. im Gegenteil mit Acid. citric., um im Darm stärkere Alkalescenz und dadurch bessere Resorption zu bedingen.

Am empfehlenswertesten ist, das Ch. frühestens erst 1 h. nach der Mahlzeit zu geben. Ganz zu verwerfen ist die Einnahme in Zigarettenpapier.

Ch. in Tabletten, neuerdings meist zu 0,1, 0,2; (0,25 nach Laveran in der franz. Armee) oder 0,3 Ch. hergestellt. Die außerordentliche Bequemlichkeit der Handhabung und leichte Verpackung machen Tabletten und Pillen für militärische Zwecke, Expeditionen und an Bord von Schiffen sehr geeignet, auch nach Langeron (1922) und Seidelin (1922). Letztere sah darnach sogar größere Ch.-Ausscheidung im Harn als bei Einnahme in Lösung. Stets überzeuge man sich aber bei Eintreffen einer Sendung von der Löslichkeit der Präparate durch Versuch in einem Wasserglase.

Zweckmäßigerweise schlage man Ch.-Tabletten stets in 3—4 Teile und trinke ein Weinglas Wasser hinterher. Sonst erlebt man, wie Munk und Blanchard (1922) im Weltkriege, Mißerfolge. Der kranke Magen-Darmkanal wird natürlich auch die Ch.-Tabletten unverändert durchgehen lassen. Kindern gebe man das unten zu erwähnende Ch. tannic. in Schokoladetabletten. **Ch. umhüllt von Marmelade, habe ich im Weltkriege mit größtem Vorteil bei eintretender Ch.-Scheu gegeben und empfehle diese Methode auch dringend für die Kinder-Praxis.**

Einnahme in flüssiger Form.

Die idealste Ch.-Verabreichung bleibt theoretisch, das Ch. bereits gelöst in den Magen zu bringen, d. h. aufgelöst in Wasser und einige Tropfen Salzsäure hinzugefügt. Der furchtbar bittere Geschmack ist jedoch selbst den Negern unangenehm.

Um den Geschmack zu verbessern, kann man es auch (ähnlich wie Ol. ricini) in gesüßtem starkem Kaffee nehmen oder Bier, besonders Weißbier. Die Gebrüder Sergent geben es in Verbindung mit Olivenöl. Nach meinen Erfahrungen bewirkt man damit nur Ch.-Scheu.

Nach Tappeiner werden in Amerika neuerdings folia eriodictyonis californ. in Form eines Sirups als Geschmackskorrigens benutzt.

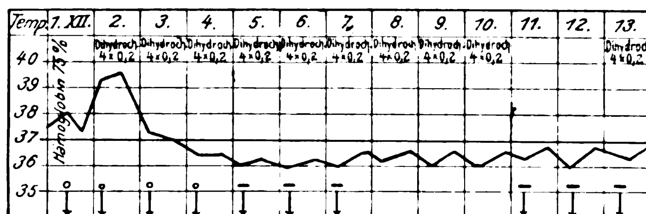
Hydrochininum hydrochloricum.

Etwa 0,754 entspricht an therapeutischer Wirksamkeit bereits 1,0 Ch. hydrochlor. Es bildet weiße Kristalle und unterscheidet sich von Ch. durch einen Mehrgehalt von 2 H-Atomen. Für die Praxis ist die sehr starke Wasserlöslichkeit sehr wichtig, da es als völlig neutrales Salz auch ohne Zusatz von Urethan, Antipyrin usw. auch intramuskulär und intravenös gegeben werden kann. Die allgemein toxische Wirkung ist nicht größer als die des Ch. Im übrigen ist die Art der Anwendung genau dieselbe wie die des Ch. hydrochlor. Leider ist der Preis recht hoch.

Morgenroth und Halberstädter, Giemsa und Werner machten auf die hohe therapeutische Wirksamkeit und Überlegenheit gegenüber dem Ch. hydrochlor. übereinstimmend aufmerksam. Die Einführung von Halogen-Atomen in die Vinylgruppe scheint also die parasitizide, aber nicht die toxische Wirkung zu steigern (vgl. auch Kn. Schröder).

Hydrochinin ist dem Ch., nach eigenen Resultaten in der Tat bei Perniziosa mindestens gleichwertig, bei T. nach Peiper auch in kleineren Dosen, wie Ch. hydrochlor. innerlich gegeben, überlegen.

Fig. 110.



Perniziosa-Rezidiv. Schnelle Wirkung durch Hydrochin. hydrochl. (nach Werner).

Nach MacGilchrist soll es von den Ch.-Präparaten auch am besten gegen die Halbmonde wirken.

Das Hydrochinin wird im Harn noch zu 70 % ausgeschieden, was theoretisch, wie Giemsa hervorhebt, wichtig ist, da vom Ch. hydrochl. im Harn und in den Fäzes allerhöchstens 50 %, meistens nur bis 40 %, wieder ausgeschieden werden, während der Rest aufgespalten wird. Es wird also vom Hydrochinin im Organismus weniger zerstört bzw. aufgestapelt als vom Ch. hydrochloricum.

Die starke Ch.-Ausscheidung durch den Harn und die trotzdem erwiesene hohe Wirksamkeit

gegen Pa. scheinen in Widerspruch mit unseren späteren Darlegungen zu stehen, wonach sich die beiden Tatsachen ausschließen würden. Vielleicht ist die Erklärung die, daß gerade das Molekül des Hydrochinins durch seine chemische Zusammensetzung einen größeren Widerstand gegen die zerstörende Körperzelle leistet. Weitere Versuche wären notwendig. BAERMANN sah von Hydrochin. hydrochlor. per os auch schon in Dosen von 3mal 0,2 deutliche, zum Teil anhaltende Wirkungen.

Äthylhydrokuprein = (Optochin) basicum.

Vgl. MORGENROTH, GIEMSA und WERNER. Gegen manche Bakterien, wie Pneumokokken, erwies es sich bekanntlich auch in vivo als Desinfiziens.

Nach IZAR und NICOSIA zeigte es sich in 49 M.-Fällen, darunter einer Anzahl von Neuerkrankungen, sowohl bei T. und Q. wie Perniziosa, und auch bei chininresistenten Formen wirksam. Die Autoren gaben es in Dosen von 1,5—2,0 per os bzw. intramuskulär. Es erwies sich angeblich auch wirksam gegen die erwachsenen Formen, welche durch Ch. weniger beeinflußt werden (?).

Die Pa. verschwanden sehr schnell aus dem Blut, bei T. und Q. in 8—10 h nach 1,5 g, um nicht wieder zu erscheinen, bei gewöhnlicher Perniziosa in 10—16 h ebenfalls nach 1,5 g (Tagesdosen geteilt in 3 Teile). Auch BAERMANN und LIEFMANN berichteten relativ günstig.

Auf Grund einiger Erblindungsfälle nach Optochin hydrochlor. (vgl. hier besonders ABELSDORFF [1919]) ging man aber bei den Versuchen mit Recht zu kleineren verteilten Dosen über (5mal 0,2) und zu Optochin basicum. WERNER fand es im Weltkriege bei dieser Methode bei T. als scheinbar etwas wirksamer als Ch. hydrochlor. (Vgl. auch LACKMANN und WIESE.) Ich selber erlebte im Kriege, trotz Optochin 6 Tage 5mal 0,2 und nach 10tägiger Pause erneuter Kur schon 6 Tage nach der zweiten Kur Rezidive. Wenn es im Einzelfalle bei T. vielleicht etwas stärker auf die Pa. wirkte, kann es schon wegen des viel höheren Preises, wenigstens bei M., nicht dem Ch. hydrochlor. gleichkommen. Auch NOCHT und seine Schüler verhalten sich ablehnend.

Die anderen Alkaloide der China-Rinde

seien in diesem Zusammenhange gleich mit erwähnt. **WATERS will die Gesamtheit der kristallisierten und amorphen China-Alkaloide wirksamer befunden haben, als das reine Ch.** Er nennt diese Mischung von Ch., Chinidin, Cinchonin, Cinchonidin und amorphem Alkaloid

Cinchona febrifuge. Auch FLETCHER (1921) setzt dasselbe dem Ch. gleich, bei ¼ des Preises. Vgl. auch MARCHOUX und ACTON (1920). Das Präparat aus Indien und Java zeigte etwas verschiedene Zusammensetzung. MARIANI hat in einer sorgfältigen Arbeit aufs neue auf die relativ billigen Derivate hingewiesen und besonders bei Idiosynkrasie, bei Kindern und Graviden in den Dosen von 1—2 g empfohlen, ebenso MAC GILCHRIST. **Besonders ACTON und KNOWLES (1924) loben die indische C. febrifuge in Verbindung mit Acid. citric. und Magnes. sulfat. auf das wärmste.**

Neopanchinal, ein Gesamtextrakt aus der Chinarinde (Dr. SCHMITZ, Breslau). Vgl. oben Cinchona febrifuge), erwies sich nach V. SCHILLING (1924) (Zentralbl. für Neurol., Bd. 35) in der Dosis von 2 Teelöffeln = 0,25 Reinchinin tgl. bei Impftertiana der Paralytiker (8—10 Tage tgl.) wirksam. MÜHLENS und KIRSCHBAUM wiesen aber bereits auf die leichte Heilbarkeit der Paralytiker-T. hin.

Cinchonin, bei Therapie und Prophylaxe dem Ch. von MC GILCHRIST und CORDES (1924) sogar vorgezogen, vgl. auch ROGERS (1918) und SILVESTRI (1921) (Dosen von 1—2 g). AMANTEA (1922) sah es in Dosen von 2 g pro die bei allen M.-Formen gleich wirksam, ohne Störungen zu hinterlassen. Vgl. auch BINI (1921) und FIORENTINI (1923), der es bei T. der Kinder lobte. Nach Row nicht so schnell wirksam wie Ch., nach den ausführlichen Untersuchungen der Franzosen 1858 in Algier, der Engländer 1840 in Indien auch schwächer als Chinidin.

Cinchonidin. hydrochlor. Vgl. MERCK's Jahresbericht 1916, S. 94. Von KORTEWEG in Holland, in doppelter Dosis wie Ch. gegeben, sehr wirksam bei Ch.-Idiosynkrasie befunden; vgl. OLLENBACH (1920). Nach MARTY sollte es mindestens 3—4mal schwächer wirken als Ch., nach anderen nur um 25—30%. Ich selbst fand es um mindestens 50% schwächer.

Chinoidin, eine Mischung der unkristallisierbaren Alkaloide der Chinarinde, in Säuren und Alkohol leicht löslich. Nach RAZZAK (1917) in 4/5 g-Dosen pro die angeblich wirksam bei 500 Fällen gewöhnlicher T., während ich es erheblich weniger wirksam fand als das

Chinidin.

Dasselbe ist unlöslich in Wasser, Säuren, Alkohol und Chloroform. WATERS, erwähnt nach McGILCHRIST, will damit sogar 3—5mal so starken Erfolg erzielt haben wie mit Ch.-Sulfat bei Anwendung eines Präparates LAVERAIN, bestehend aus ⅓ grain Ammoniumpikrat, 1/32 grain arsenige Säure und 2 grains Chinidin. Vgl. MERCK's Jahresbericht, Aug. 1916, S. 85. Nach ACTON sollten die linksdrehenden Alkaloide, Ch. und Hydrochinin, besonders wirksam sein gegen Perniziosa-Pa., das rechtsdrehende Chinidin gegen T.-Pa. (2/3 g tgl. 2 Monate), das linksdrehende isomere Cinchonidin auch gegen T.-Pa.

Chinidin. hydrochloricum, schon früher von den Franzosen als starkes Antimalarikum (l. c.) erprobt, brachte nach GIEMSA und WERNER bei T. und Perniziosa die Schizonten sogar schon in Dosen von 2 × 0,2 pro die in 3 Tagen zum Schwinden. Bemerkenswert war auch, daß in demselben Fall und in derselben Dose, wo Ch. Urtikaria auslöste, Chinidin das nicht tat. Allerdings arbeiteten GIEMSA und WERNER in Hamburg mit Rezidiven. Prüfungen bei Neuerkrankungen sind daher erforderlich, nachdem so kritische Forscher darüber günstig berichtet. Verf. sah Günstiges davon bei chininresistenten Fällen. ACTON und KNOWLES (1924) führen die glänzende Wirkung der billigen indischen Cinchona-febrifuge auf den hohen Chinidingehalt zurück. (Therap. 1 Chinidin = 2 febrifuge).

Chinäthylin sulfur. $(C_{21}H_{26}N_2O_2)_2H_2SO_4H_2O$) mit dem Chinopropylin zu den höheren Homologen des Ch. gehörend und das Ch. angeblich übertreffend, brachte als schwefelsaures Salz nach GIEMSA und WERNER schon in wenigen Tagen in Dosen von 0,3—0,4 pro die die Pa. zum Schwinden. Da das Präparat noch sehr selten, stehen weitere Versuche aus.

Wir können vielleicht hoffen, daß die moderne Chemie uns noch weitere und bessere Ersatzmittel für das Ch. schenken wird.

Weiteres über China-Alkaloide bei GIEMSA und HALBERKANN, Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. 1921, B. 25, N. 1.

2. Etwas weniger bittere oder fast geschmacklose Präparate, ebenfalls zu nehmen in Oblaten oder in Form von Tabletten, Pillen, Kapseln.

a) **Freie Chininbase** (Ch. pur. praec. pulv.), namentlich von der Hamburger Schule mit Recht empfohlen, da es wegen des Alkaloidgehaltes in Dosen von 4mal 0,2 pro die dem Ch. bimuriat. durchaus gleichwertig war.

Es ist ein leichtes, grobpulveriges Präparat, das trotz seiner fast völligen Unlöslichkeit in Wasser schnell und vollkommen vom Magen resorbiert wird. Durch Milch kann der wegen der Wasserlosigkeit anfangs weniger bittere Geschmack etwas verdeckt werden, noch besser bei Einnahme in Tablettenform. Die Tabletten müssen zu 40—50% mit Stärke verabreicht werden. GIEMSA empfiehlt, nicht die kristallisierte Base zu nehmen, sondern die pulverisierte.

b) Chininum tannicum. Der weniger bittere Geschmack ist wohl auf die Unlöslichkeit in H_2O zurückzuführen.

(Das Ch. tannicum, das für gewöhnlich 30—32% Alkaloid enthält, wird neuerdings in Italien wie auch in Deutschland mit einem Alkaloidgehalt bis zu 50% hergestellt.)

Ch.-Tannat findet sich in den italienischen Staatstabletten, die immer 30 cg Ch. enthalten und in 2 Stücke teilbar sind, wie auch in den ZIMMER'schen Schokoladetabletten. Die letzteren sind auf 0,05, 0,1, 0,2 und 0,3 Ch. sulf. eingestellt.

Die Ausscheidung des Ch.-Tannats erfolgt langsamer als nach Einführung des Ch. in wasserlöslichen Salzen, während die Gesamtgröße der Ausscheidung im Harn ebenso beträchtlich ist wie bei wasserlöslichen Salzen. Dagegen scheint von Ch.-Tannat mit den Fäzes mehr abgeschieden zu werden, da MODIGLIANO 16—21% wiederfand.

Nach FLAMINI soll insbesondere die Galle und der Pankreassaft das Ch. tannic. auflösen können, indem sich das letztere in der Galle bis zu 60% löst.

Ch. tannicum hat nach CELLI folgende Vorteile:

Es wird

1. vom Darmkanal völlig aufgesogen, 2. langsamer resorbiert und langsamer ausgeschieden als die anderen Ch.-Salze, 3. vom Magen-Darmkanal besser vertragen, 4. wegen seiner fast vollständigen Geschmacklosigkeit von Kindern besser genommen, 5. gegen die M.-Diarrhöen und die M. komplizierende Dysenterie verwandt, 6. gut von Leuten vertragen, die sonst eine Idiosynkrasie gegen andere Ch.-Salze haben, 7. wäre es um die Hälfte billiger als Ch. hydrochlor.

In der Tat kann ich KOHLBRUGGE bestätigen, daß es, selbst in höheren Dosen, weniger Urtikaria macht als Ch. hydrochlor.

K. konnte Leuten, die 5 mg Ch. wegen Schwarzwasserfieberdisposition nicht vertragen konnten, sogar 2—3 g Ch.-Tannat ohne Gefahr geben. CELLI sah Ähnliches. Trotzdem hat sich durch umfassende Nachprüfungen WERNER's, MÜHLENS', Verfassers und anderer herausgestellt, daß es zwar für Prophylaxe und Therapie der Kinder brauchbar ist, was auch BARBAGALLO und SPAGNOLIO bestätigen, aber nie und nimmer für die Therapie bei Erwachsenen, besonders nicht bei Perniziosa.

Man müßte wegen des geringen Alkaloidgehalts und der langsamen Resorption dem Erwachsenen mindestens in den ersten Tagen schon 3—4 g geben, nach dem 3. Tage 2 g. ZERI gab aus ähnlicher Erwägung heraus sogar schon 4—6—8 g anfangs.

Im übrigen sah NOCHT auch trotz Ch. tannic. Schwarzwasserfieber auftreten.

Chininpräparate für den Gebrauch per injectionem
(intramuskulär, intravenös).

Man gab schon früher bei starkem Erbrechen und Magenstörungen Ch.-Verbindungen subkutan, sah aber darnach oft unangenehmste Hautnekrose, und dies veranlaßte Verf. schon 1894/95, Ch. intramuskulär in die Glutäen zu injizieren.

In der Literatur war m. W. diese Methode für Malaria s. z. noch nicht erwähnt.

Die sehr günstigen klinischen Erfahrungen sollten später durch die theoretische Erwägung und durch das Experiment noch gestützt werden. Wie wir sehen werden, wird nämlich bei der Einverleibung des Ch. vom Magen-Darmkanal ein großer Teil von der Leber abgefangen und z. T. zerstört. Es ist also durchaus noch nicht sicher, ob das ganze per os einverleibte Ch. auch therapeutisch zur Wirksamkeit gelangt. Diese Gefahr vermeiden wir, ev. wenigstens z. T., bei parenteraler Einverleibung des Ch. in Form der intramuskulären Injektion. Vgl. auch WENYON und PHEAR (1920), ferner E. BOECKER, **wonach der bei weitem größte Teil des injizierten Alkaloids in kurzer Zeit in die Blutbahn gelangt.** Auch Ch.-Idiosynkrasie bzw. Anaphylaxie schien seltener als per os aufzutreten.

Technik der intramuskulären Injektion.

Man saugt den Inhalt einer Ampulle, enthaltend eine sterile Lösung von 0,5 bzw. 1,0 g der unten zu erwähnenden, leicht löslichen, neutralen Ch.-Präparate mit einer sterilen 5-(bzw. 10-)ccm-Rekordspritze auf, füllt mit steriler 0,85 NaCl-Lösung auf und sorgt durch mehrfaches Umdrehen für Verteilung des Inhalts. Wir haben dann im ganzen eine Verdünnung von 1:10 bzw. 1:20.

Gerade diese schon von Anfang an von mir dringend empfohlene stärkere Verdünnung ist leider selbst von anerkannten Forschern nicht genug geübt worden. Ich gab diese intramuskulären Injektionen prinzipiell bei allen schweren Perniziosa-Neuerkrankungen, wo Magen- und Darmstörungen sowie Erbrechen oft genug die Resorption des Ch. erschweren. Man steche mit der dünnen Kanüle erst tief in den äußeren oberen Quadranten der Glutäalmuskulatur, nachdem dieselbe völlig erschlafft ist und injiziere, wenn keine Blut aus der Kanüle kommt. JUSTI gibt sogar wenigstens 6 Injektionen, während Verf. meistens nur an den ersten 2—3 Tagen injizierte. Man vermeidet natürlich bei der Injektion die anatomisch bekannten Nervenbahnen. Nach der Injektion ausgiebige Massage. Infiltrationen und Abszesse dürfen nicht entstehen, da sonst natürlich schnelle Resorption nicht garantiert ist. In den Tropen hat die Methode neuerdings, namentlich in Ostindien und bei englischen Autoren

(STOTT, BARLOW, CLARKE, COHEN, TRESIDDER, BOYD, CASTELLANI, NELIGAN, ROW, SIMPSON [1917]) warme Anerkennung gefunden, ebenso bei den französischen Autoren, besonders während des Weltkrieges (LAVERAN, GRALL, SOULIÉ, PAISSEAU nnd H. LEMAIRE). (Vgl. auch YOFÉ.)

Angeblich sind auch bereits einige Fälle von Tetanus nach Ch.-Injektion von SEMPLE (Paludism II. 1911) beschrieben worden, wo mit peinlichster Asepsis verfahren wurde. Indes wendet sich PALMER, wohl mit Recht, gegen SEMPLE. Gerade der Umstand, daß man oft viel zu konzentrierte Lösung einspritzt, verführte manche Autoren zu der Annahme, daß Ch. per os besser resorbiert würde. Vgl. auch NARDELLI und WEBB.

Selbstverständlich muß man mit den Injektionsstellen wechseln, da sonst multiple Muskel-Nekrosen entstehen können, wie LAVERAN noch während des Weltkrieges bewies.

Die gebräuchlichsten Präparate zur intramuskulären Injektion.

a) **Chininum bimuriat. carbamidatum,** in sterilen Ampullen von 0,5 bzw. 1,0 vorrätig.

Wie GIEMSA nachwies, kann es bei längerer Aufbewahrung zur Ausscheidung von salzsaurem Ch. kommen. Nach meinen Erfahrungen genügt aber ein einfaches leichtes Erwärmen, um das ausgefallene Ch. wieder in Lösung zu bringen. Beim Öffnen der Ampullen Vorsicht, da infolge Bildung von NH_3 und CO_2 leicht kleine Explosion.

b) **Urethan-Chinin** (im Verhältnis 1:2). Das neutrale Urethan wurde von GAGLIO zuerst, später von GIEMSA empfohlen, um das Ch. zur Lösung zu bringen. Es erwies sich dem Antipyrin als Lösungsmittel überlegen.

Urethan ist der Alkoholester der Karbaminsäure, eines dem Harnstoff verwandten Stoffes, der Erhitzung bis 100° gut verträgt.

Ich kann Urethan-Chinin ebenfalls empfehlen. Ch. war schon 25 Minuten nach der Injektion im Urin nachweisbar, in Spuren noch am 3. Tage, die Wirkung auf die Pa. äußerst deutlich und die auf das Nervensystem scheinbar meist erheblich geringer als bei der Verabreichung per os.

LAVERAN (1917) empfiehlt Ch. hydrochlor. 0,5, Antipyrin 0,3, Aq. destillat. 4 ccm, eine Lösung, die sich jeder auch leicht selbst herstellen kann.

(LÖWENSTEIN [l. c.] fügte zu der sterilisierten, wässerigen heißen 10%igen Ch.-Lösung 25 ccm gewöhnlichen Glyzerins. Kein Vorteil vor Urethan.)

c) Hydrochinin. hydrochlor. in 20%iger Lösung machte nach BAERMANN bei Gaben von 0,4—0,6 in 6 Fällen dauernd parasitenfrei. Die Injektion wurde auch von kleinen Kindern vertragen, während nach PEIPER die intramuskulären Injektionen schmerzhafte Infiltrationen mit mangelnder Resorption bedingten. Vgl. aber seine günstigen Erfahrungen bei Verabreichung per os.

Intravenöse Injektionen von Chinin

wandte zuerst BACCELLI in Gestalt einer sterilisierten Lösung von 1 g Ch. in 10 g Wasser und 7 cg Kochsalz an, besonders bei schwerster Perniziosa.

Wir sahen schon früher, daß selbst intravenöse Ch.-Injektionen gegen die hypothetischen Toxine unwirksam sind. Immerhin sind sie in schweren Fällen ein unschätzbares Mittel.

GRALL empfiehlt die Anwendung nicht im Augenblick des Anfalls, da die Ausscheidung des Ch. zu schnell erfolgte, um dann noch auf die neuentstehenden jungen Pa. wirken zu können, ebenso LAVERAN (1917). Es steht das mit meinen und SOULIÉS Erfahrungen in direktem Widerspruch.

Im allgemeinen schwinden darnach die Schizonten schneller als nach per os (Ähnlich urteilen auch ACTON (1920), MATKO (1918), WOODCOCK.)

Nur muß man langsam injizieren und pro dosi im allgemeinen nicht mehr als 0,5, da sonst leicht Kollaps infolge von Blutdrucksenkung eintritt, ev. auch Bewußtseinsstörung und Krämpfe.

(Vgl. auch LÖWENSTEIN, MAXEY [1922], Martin MAYER und speziell HECHT und MATKO [1917].)

J. D. THOMSON (1917) injiziert 5 ccm einer 20%igen Ch.-Lösung = 1 g. Die Gameten, speziell der Perniziosa, schwinden oft erst nach Kombination mit Neosalvarsan.

Handelt es sich um schwerste komatöse Formen, mit indicatio vitalis, kombiniere man 0,5 Ch. mit 150—200 ccm physiolog. NaCl.-Lösung unter Zusatz einiger Tropfen Adrenalin. (Vgl. auch Eugling).

Ch. Hartmann (1920) gab bei chron. M. aus dem Balkan in der 1. Woche sogar tgl. 0,9 Ch. endovenös, in der 2. und 3. Woche alle 3 Tage, in der 4., 5. und 6. Woche einmal wöchentlich (bei 23 Perniziosa- und 20 Tertiana-Fällen). In allen Fällen Heilung und keine Halbmondbildung! Ich möchte vor diesen „heroischen" Dosen warnen.

Kolloidales Chinin, in Mengen von 2,5—5 mg (in 2—4 ccm H_2O) erprobte Roux (1920) in chron. Fällen mit angeblich gutem Erfolge. Meist genügten 3 Injektionen (Zuweilen allerdings starke Reaktion: Kopfschmerz, Erbrechen, Frost, Temp.-Erhöhung.)[1]

Hydrochinin. hydrochlor. in Lösung 1:100 in 0,7 NaCl-Lösung gab Baermann in Dosen von 1 g pro die bei 4maliger Injektion. Er hatte damit sehr gute Dauererfolge, die nach den Kontrollen den Ch.-Wirkungen überlegen waren.

Kutane Anwendung des Chinins in Form von Einreibungen und Anwendung per Klysma ist heute mit Recht, da fast absolut wirkungslos, verlassen (vgl. auch Soulié), ebenso wegen Schmerzhaftigkeit die Hypodermoklyse McGilchrist's (Paludism 1911, N. 2), welcher starkverdünnte Ch.-Lösungen in größerer Menge subkutan einführte. Nur Chalmers und Castellani (1919) (vgl. Monographien) empfehlen Ch. per Klysma als nützlich bei gastrischen Störungen?!

Zusammenfassung der Chinintherapie.

Wir geben Ch. hydrochlor. sulfur., Ch.-Base, Hydrochinin, Chinidin, per os in energischen, täglichen Dosen (wie sie bei den einzelnen Mitteln angegeben sind), also bei Ch. hydrochlor. mindestens 1,0 bei Perniziosa 2 × 1,0 täglich, so lange bis die Schizonten verschwunden sind, um daran die energische Nachbehandlung zu schließen. Vgl. S. 347. Bei Magen-Darmstörungen Ch. intramuskulär (Ch.-Urethan, Ch. bimuriat. carbamidat. usw.), bei Periculum vitae Ch. intravenös. Bei jeder Ch.-Behandlung sorge man für Regelung des Stuhles, aber nicht durch Drastika, am besten durch Einläufe, um die Ch.-Resorption sicherzustellen.

Relative Kontraindikationen für Ch.-Gabe sind Entzündungen des Mittelohres und starke Idiosynkrasie. Man muß in letzterem Falle mit kleinen steigenden Dosen an das Ch. gewöhnen unter Kombination mit $CaCl_2$, oder die Nebenalkaloide Chinidin oder Cinchona febrifuge bzw. Ch. tannic. usw. versuchen.

Dem Chinin chemisch näher stehende Ersatzmittel.

Die erwähnten unangenehmen Nebenwirkungen des Ch. sulfur. oder hydrochl. waren schon früher Veranlassung, nach Ch.-Salzen mit weniger Nebenwirkungen zu suchen.

Euchinin, der Äthylkohlensäureester des Ch., ein weißes, sehr voluminöses, in feinen kristallinischen Nadeln vorkommendes Pulver, in Wasser schwer löslich, nicht in angesäuertem Wasser zu nehmen, wurde früher vielfach als Ersatzmittel des Ch. genommen, da es wegen Unlöslichkeit in Wasser weniger bitter schmeckt und weniger schädliche Nebenwirkungen auf den Magen und das Nervensystem haben soll. Es ist 4mal so teuer als Ch. Es wird mit Recht mehr und mehr verlassen.

Dem Euchinin sind eine ganze Reihe Verehrer entstanden, z. B. Row (3 × tgl. $^2/_3$ g 4 bis 24 Tage). A. Plehn setzt es dem Ch. fast gleich.

---

[1] Nach Muñez (1923) soll es das gewöhnliche Ch. um das 15fache übertreffen. Eine kolloidale Ch.-Lösung erhält man nach Thron (1924) durch Hinzufügen überschüssiger Arabinsäure zu arabinsaurem Ch. (= Euphysolchinin). Nach Korteweg und Bijslma (Nederl. Tijdschr. Gen. 66 p. 1384—1390) ergaben sich aber keine Vorteile davon.

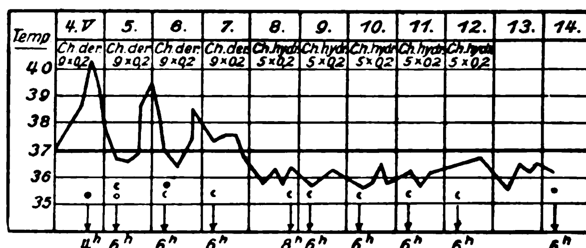
Zweifellos ist die Wirkung nach meinen sehr zahlreichen klinischen Erfahrungen für therapeutische Zwecke um mindestens 100% schwächer als die des gewöhnlichen Ch. hydrochlor., wenigstens bei Perniziosa. FISCH sah bei einem Negerknaben sogar noch nach 5 g Euchinin Pa. weiter gedeihen.

Das **Insipin** ist das Sulfat des Chinindiglykolsäureesters; jetzt nicht mehr verwandt. Vgl. Fig. 111.

Andere Ersatzmittel des Chinins, Salochinin, Neochinin, Aristochin sind von MÜHLENS und ZIEMANN einer Nachprüfung unterworfen. Keines der angeführten Mittel kann als vollständiger Ersatz für Ch. gelten.

LÉVAI rühmte die Wirkung des Aristochin bei Kindern. Indes vermisse ich die so wichtige, früher erwähnte kritische Würdigung bei der Auswahl der Fälle betr. Neigung zu Spontanheilung. Das Aristochin, der neutrale Kohlensäureester des Ch., soll geschmackfrei sein, einen hohen Gehalt

Fig. 111.



Wirkung des Insipins (nach WERNER) auf Tertiana und Perniziosa.

an Ch.-Basen besitzen und die bekannten Symptome der Ch.-Vergiftung nicht aufweisen. Auch BAUM konnte in 7 Fällen die spezifische Wirkung auf die Malariapa. feststellen, ferner KORTEWEG in 1½ × so großer Dosis als Ch.

Mit dem Salochinin, dem Salizylsäureester des Ch., einem geruch- und geschmacklosen Pulver, will KOLOSVARY in den üblichen medizinalen Dosen des Ch. bei allen Fieberarten Heilung erzielt haben. (? V.) Nur den Gameten gegenüber blieb das Mittel angeblich wirkungslos.

Alle weiteren Ersatzmittel reichen nicht heran an Chinin. hydrochlor., bzw. sulfuric., Chininbase oder Hydrochinin bzw. Chinidin.

Chininresistenz der Parasiten.

Ich unterscheide hierbei bis auf weiteres drei Arten von Ch.-Resistenz voneinander, wobei wir natürlich voraussetzen, daß der Mangel an Ch.-Wirkung nicht durch zu wenig oder durch mangelhaftes Ch. bedingt ist, bzw. daß Resorption stattgefunden hat, und daß bei Versagen der oralen Therapie auch Injektionen versucht wurden.

RAVAUT (1917) z. B. sah bei mazedonischer M. mit angeblicher stärkerer Ch.-Resistenz, daß die betreffenden Leute einfach kein Ch. genommen hatten, und daß in Wirklichkeit Ch.-Resistenz gar nicht bestand.

1. die Ch.-Resistenz der Parasiten in den Kapillaren gewisser Organe;
2. die endogene (allgemeine) Ch.-Resistenz gewisser Parasitenstämme (besonders in manchen Gegenden).
3. die indirekte Ch.-Resistenz infolge Fehlens an Schutzstoffen.[1])

1. Die Chininresistenz der Parasiten in den Kapillaren gewisser Organe.

Von den verschiedensten Seiten, auch von Verf., BATES, MARCHIAFAVA, FAIRLEY und DEW (1920) ist die Tatsache bestätigt worden, daß, obgleich die Pa. auf die Einwirkung des Ch. hin aus dem peripheren Blute schnell ganz oder zum Teil verschwinden

[1]) Diese Einteilung der Ch.-Resistenz in 3 Gruppen findet sich schon in der 2. Auflage.

können, man manchmal post mortem die Kapillaren in inneren Organen mit Perniziosapa. vollgestopft findet (Fig. 112). Es handelt sich hierbei, wohl verstanden, nicht nur um die Resistenz der Gameten sondern auch die der Schizonten.

Auch CLARK sah nach intravenöser Ch.-Injektion Pa. in Milz und im peripheren Blute nur mit Schwierigkeiten, wohl aber noch im Knochenmark der Rippen.

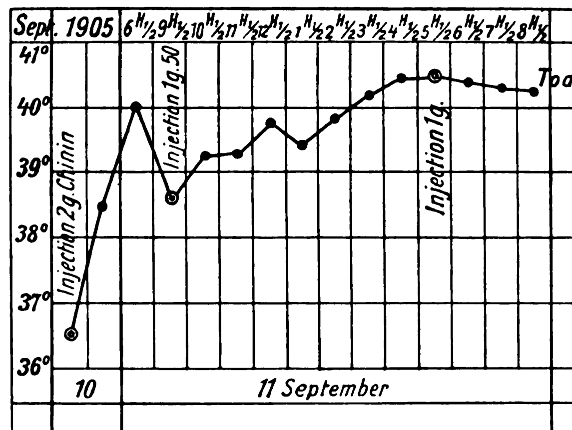
Man muß in diesem Zusammenhange an die Versuche von GIEMSA und SCHAUMANN über die Aufspeicherung des Ch. in inneren Organen denken, wonach diese das Ch. in verschiedener Weise binden, so daß dasselbe nicht mehr aktiv auf die Pa. wirken kann. (Vgl. auch die früheren Versuche GIEMSA's und v. PROWAZEK's mit chininisierten Organbreien und Flagellaten, ferner die verschiedene H-Ionen-Konzentration des peripheren Blutes und der inneren Organe.

2. Chininresistenz gewisser Parasitenstämme (besonders in manchen Gegenden).

NOCHT und WERNER machten bereits auf chininresistente Malariapa.-Stämme in Brasilien aufmerksam. An sich war dieses Vorkommen ja nicht wunderbar, nachdem wir auch arsenfeste Trypanosomenstämme kennen gelernt haben.

N. und W. fanden solche ch.-resistenten Fälle 56mal bei T., 15mal bei Perniziosa, 19mal bei Mischinfektionen, die vom oberen Marmorèflusse an der Grenze von Brasilien und Bolivien stammten. Es kam in diesen Fällen sogar während der Ch.-Behandlung mit doppelten Ch.-Dosen zu Rezidiven. Auch intramuskuläre Verabreichung von Ch. und Methylenblau in Dosen von 0,8—0,9 g hatte kein Resultat. In 6 Fällen kam es schon 4—10 Tage nach erfolgter Entfieberung zu 1—8tägigen Pseudorezidiven, bei denen sich aber Pa. nicht nachweisen ließen. Morphologisch fiel die Kleinheit

Fig. 112.



Malaria perniciosa comatosa. Tod trotz 4,5 g Chinin in 24 Stunden. In inneren Organen zahlreiche Parasiten. Nach LEMAIRE u. DUMOLARD.

der T.-Sporulationsformen und die geringe Veränderung der r. Bl. auf. Im übrigen glichen die Pa. den bekannten T.- und Perniziosapa. Therapeutisch hatte erst Salvarsan in mehrfach wiederholter Dosis deutliche Wirkung.

Von 700 europäischen Eisenbahnarbeitern waren am oberen Amazonenstrom über die Hälfte gestorben, trotz sorgsamster Therapie und Prophylaxe. (Es handelte sich hier zweifellos wohl auch um geschwächte Individuen.) Auch NEIVA, COUTO und AMMERMANN berichteten aus Brasilien über ch.-resistente Pa.-Stämme. Bald darauf sah auch MÜHLENS in Jerusalem vereinzelte chininfeste Stämme, insbesondere bei Q., seltener bei Perniziosa, ebenso GROTHUSEN in Deutsch-Ostafrika (Med. Berichte d. Deutsch. Schutzgebiete, 1910/11, S. 206), ferner JAMES und R. ROSS, letzterer auch vom Amazonenstrom. Nach DUNBAR sind auf der Flottenstation Olongapo auf den Philippinen 1908—1909 soviel schwere M.-Infektionen vorgekommen, daß zur Behandlung sogar tägliche Dosen von 4—8 g Ch. nötig gewesen wären!!! Erst systematische Mückenbekämpfung beendete die Plage.

Im Weltkriege stieg die Zahl ch.-resistenter Fälle außerordentlich, ganz besonders aus Maze-

donien (wo anfangs m. E. meist viel zu schwache Prophylaxe geübt wurde). Vgl. SCHALK (1922), in Jugoslavien (EUGLING [1921]), dort anfangs Ch.-Prophylaxe ebenfalls meist zu schwach, im Taurus und Amanusgebirge (BENTMANN [1919], V. SCHILLING [l. c.]), welch letzterer auch primäre Ch.-Resistenz beobachtete bei Leuten, die noch kein Ch. genommen, mehr vereinzelt auch in Syrien und Palästina (ZIEMANN), z. T. bei russischer T. (PLEHN und RONA). Ganz besonders hartnäckige T. sah HAUER (1922) auch südlich des Rufidji-Stromes in Deutsch-Ostafrika. Indes behauptet CHARPENTIER (1920) ganz zu Unrecht eine relative Ch.-Resistenz der westafrikan. M. Gewiß, sie verläuft klinisch oft enorm schwer, weicht aber wohl immer bei Neuerkrankungen meiner energischen Therapie.

Im übrigen sind ja auch schon lokale Fälle von oft geradezu erstaunlicher Resistenz, nicht nur der Gameten, sondern auch der Schizonten beschrieben. Vgl. z. B. LÖWENSTEIN u. ROW (l. c.), WOLLENBERG (1922) und andere.

HEHIR (1919) sah z. B. bei 101 Fällen trotz 3 g Ch. tgl. an 2 aufeinanderfolgenden Tagen wöchentlich während 8 Wochen 32 Rezidive in 3 Wochen.

Trotzdem wäre, nach NOCHT u. MART. MAYER eine eigentliche Ch.-Festigkeit nicht anzunehmen, da die Ch.-Festigkeit wieder verloren gehen kann. Auch ich stehe manchen Berichten einer wirklichen, primären also endogenen Ch.-Festigkeit bei Neuerkrankungen (nur diese kommen in Frage) skeptisch gegenüber. Jedenfalls habe ich 1 Jahr nach V. SCHILLING im Taurus und Amanus-Gebirge bei Neuerkrankungen sonst gesunder Menschen keine endogene Ch.-Resistenz mehr gefunden, nachdem die ganzen hyg. Verhältnisse im allgemeinen sich gebessert.[1]) Immerhin zwingt uns doch m. E. das bisherige klinische Material vorläufig an dem Begriff der Ch.-Resistenz festzuhalten.

Erklärung der Chininresistenz.

a) NEIVA glaubte, daß die Ch.-Resistenz dadurch bedingt sein könnte, daß die Mücken gleichzeitig mit den Malariapa. Ch. mit aufgenommen hätten, wodurch gleichsam ab ovo bereits eine Umstimmung der Pa. in refraktäre Formen innerhalb der Mücken bedingt würde. Wir wissen indes, daß bei Passage durch den Insektenkörper die pathogenen Protozoen, wie z. B. die Trypanosomen, die im menschlichen Körper ev. erworbenen Eigenschaften wieder verlieren. Diese Erklärung ist also abzulehnen. Vgl. auch unter b).

b) eine andere Erklärung war, daß man in den betreffenden Gegenden Brasiliens das Ch. schon länger kennt und braucht als irgendwo anders, und daß durch diesen jahrhundertelangen Ch.-Gebrauch die Pa. immun gegen Ch. geworden wären. Einleuchtend erscheint aber auch diese Erklärung nicht, da man dann auch in M.-Ländern wie Italien, in denen das Ch., wenigstens stellenweise, nun schon seit über 100 Jahren ständig gebraucht wird, eine Ch.-Festigkeit, wenn auch vielleicht in schwächerem Maße, beobachten müßte. Das ist aber nicht der Fall.

c) Die besondere Resistenz und Eigenart der mazedon. M. wäre nach A. PLEHN ev. mit der Sporogonie im dortigen *An. superpictus* zu erklären, eine Erklärung, die abzulehnen ist, da An. superpictus auch gewöhnliche M. überträgt.

d) Erklärung CL. SCHILLING's und E. BOECKER's (1919), wonach in manchen Fällen eine Resistenz vielleicht weniger auf besondere Resistenz der Pa. als auf herabgesetztem Speicherungsvermögen der r. Bl. für Ch. beruhen könnte. (Beweise noch nicht erbracht.)

e) Erklärung TEICHMANN's (1917). Dieser, der trotz reichlicher Ch.-Dosen die Pa. oft nicht schwinden sah, beobachtete bei Ch.-Gewöhnten, daß die Ch.-Ausscheidung im Harn schließlich immer geringer wurde. Die Ch.-Ausscheidung trat auch später ein und war früher zu Ende und konnte nur durch Steigerung der Ch.-Dosen annähernd auf der gleichen Höhe gehalten werden.

Die Erklärung wäre, daß beim Ch.-Nichtgewöhnten ein großer Teil des Ch. unzersetzt das Blut passiere und daher spezifisch auf die Pa. wirken könne, während beim Ch.-Gewöhnten das Ch. z. T.

---

[1]) Auch BASS (1923) sah bei Anwendung der Amerikanischen Standard-Behandlung in unkomplizierten Fällen keine Ch.-Resistenz.

von den Körperzellen abgefangen würde. Nach Teichmann wäre also die Ch.-Resistenz der Pa. nur eine scheinbare. Er baute darauf auch eine besondere (jetzt verlassene) Therapie mit steigenden Ch.-Dosen und -Pausen der Ch.-Behandlung auf, um den Körper vom Ch. wieder zu entwöhnen.

Neuschlosz, Warburg (1918) Löwenstein u. Korian (1919) (l. c.) schlossen sich Teichmann an. Indes zeigten, unter Verwendung gewichtsanalytischer Methoden, Giemsa u. Halberkann (1917), daß die von Teichmann angewandte Methode des qualitativen Ch.-Nachweises mit Kalium-Quecksilberjodid (vgl. weiter unten) für vorliegenden Zweck ganz unbrauchbar sei, daher auch die Schlüsse Teichmann's unhaltbar wären.

Hartmann und Zila (1917), Schittenhelm und Schlecht (1918), Küster (1919), Retzlaff (1922) wandten sich ebenfalls gegen Teichmann, Ziemann schon 1917 bei Nachprüfungen in der Türkei, selbst bei Verwendung von Kalium-Quecksilberjodid. Fast alle Autoren betonen die starken individuellen Schwankungen der Ch.-Ausscheidung bei den Versuchspersonen. Auch A. Plehn der zwar auch Unterschiede bei Ch.-Gewöhnten und Nicht-Gewöhnten sah, spricht sich gegen Teichmann's Schlüsse aus. Vgl. ferner Rothe (1919). (Auch Ramsden und Lipkin fanden die Ch.-Konzentration des Blutes bei chronisch M.-Kranken angeblich geringer als bei Gesunden.)

In Summa: die Erklärung Teichmann's dürfte endgültig erledigt sein.

f) Erklärung der Ch.-Resistenz vom Standpunkte der Vererbungslehre (Bauer). **Ziemann hatte schon in der früheren Auflage scharf betont. daß die Pa.-Stämme einzelner Gegenden sich durch besondere Ch.-Resistenz und sonstige Eigentümlichkeiten auszeichnen könnten.** Bauer (1920) erklärte als erster in seinem klassischen Werke dieses Phänomen, vom Standpunkt der Vererbungslehre aus, durch eine Ausleseerscheinung, indem, wenn in einer Gegend durch schwächliche Ch.-Therapie bzw. ungenügende Prophylaxe allmählich die ch.-empfindlichen Pa.-Stämme eliminiert würden, schließlich nur die ch.-resistenten Formen übrig bleiben müßten, welche diese Eigenschaft dann auch auf ihre Nachkommen vererben würden. Durch die kurze, wie beiläufige, Erklärung Bauer's ließ sich auch ev. erklären, warum in manchen Gegenden die M. allmählich einen bösartigen Charakter gewinnen konnte, wie z. B. im Libanon-Gebirge während des Weltkrieges. Rodenwaldt und Ziemann (1920) haben dann dieses hochinteressante und denkbar wichtige Problem ausführlicher bearbeitet. Vgl. ferner betr. Literatur über den Gegenstand Rodenwaldt (1923) und V. Schilling (1923).

(Interessant ist, daß nach Grassi (1922) in gewissen Gegenden Toscanas, wo M. in Wirklichkeit erloschen war, nach Einschleppuug der M. durch Soldaten die Fälle sehr leicht verliefen, obgleich die einschleppenden Soldaten an ch.-resistenten und häufigen Rückfällen litten. Dies würde nach Grassi für eine Abschwächung des Virus infolge der Mückenpassage sprechen. Es wäre immerhin möglich, daß die neuen Fälle nichts mit der Soldaten-M. zu tun hatten. James (vgl. Trop. Dis. Bull. Vol. 14, S. 71) sah jedenfalls nach **Einschleppung einer schweren Saloniki-M. auch in England das Virus sich in resistenter und bösartiger Form weiter vermehren.)**

Zuzugeben ist allerdings, daß eine experimentelle Begründung dieser Anschauung, die Ziemann mit Recht auch auf die Syphilis-Therapie zu übertragen suchte (Ziemann 1920), bisher noch nicht möglich war, da eben eine Fortzüchtung der Malaria-P. von Kultur zu Kultur noch nicht möglich war. (Vgl. auch Mühlens und Kirschbaum, die eine Vererbung der Resistenz bei ihren Passageversuchen nicht feststellen konnten.) Halten wir aber daran fest, daß ja eine Krankheit nie allein ein Produkt der Krankheitserreger sondern auch stets eine Reaktionserscheinung seitens des infizierten Organismus ist, daß also die Immunkräfte des letzteren

(vgl. ad 3) stets mindestens auch zu berücksichtigen sind. Andererseits ist eine Gewöhnung der Pa. an Ch., wie sie bisher zuerst angenommen wurde, vom Standpunkte der Vererbungslehre aus abzulehnen, da die Pa. diese **erworbene Resistenz nicht auf ihre Nachkommen vererben könnten.** Es gibt eben keine Vererbung erworbener Eigenschaften. Mithin könnte eine erworbene Ch.-Resistenz auch nicht die zweifellos in manchen Gegenden vorhandene primäre Resistenz erklären.

3. Die indirekte Chininresistenz, infolge Fehlens an Schutzstoffen.

Meines Erachtens müssen von den obenerwähnten Fällen von echter Ch.-Resistenz solche getrennt werden, bei denen das Ch. keine Wirksamkeit zu üben scheint infolge des mehr oder weniger stark ausgesprochenen Fehlens der Schutzstoffe. HUNTEMÜLLER (1920) erklärt Ch.-Resistenz hierdurch sogar in erster Linie.[1]

Ich habe darauf bereits bei Erwähnung der nach Kamerun verpflanzten Hottentotten aus Deutsch-Südwestafrika aufmerksam gemacht, die trotz stärkerer Prophylaxe und Behandlung mit Ch. immer wieder an M. erkrankten, während Europäer ohne mechanischen Schutz bei derselben Behandlung und Prophylaxe schnell gesund wurden bzw. es blieben. Auch die vereinzelten Fälle von relativer Ch.-Resistenz gegen Perniziosaparasiten, die ich in Kamerun bei Europäern erlebte, möchte ich, wie oben, erklären. Wahrscheinlich dürften viele von deutschen, englischen, französischen Autoren im Weltkriege usw. beschriebenen Fälle von Ch.-Resistenz bei Soldaten ebenso zu erklären sein.

In Summa: Alle 3 Arten von Ch.-Resistenz sind m. E. möglich.

Chininnachweis.

Bevor wir die Resorption und Wiederausscheidung des Ch. prüfen, ist es nötig, die Methoden des Chininnachweises kennen zu lernen.

1. Qualitative Methoden des Chininnachweises mit

a) Kalium-Quecksilberjodid.[2])

Lösung I. Man löst 27 g $HgCl_2$ in 1500 g heißem destillierten H_2O und läßt dann abkühlen.

Lösung II. Kali jodat. 100 g, unter Umschütteln in Aq. dest. 500, kalt auflösen in einem 3-Literkolben.

Man gießt dann Lösung I in Lösung II. Hierauf Hinzufügen von 20 g Acid. acet. glaciale. Der bei Vereinigung der Lösungen sich anfangs bildende rote Niederschlag muß beim Umschütteln vollständig verschwinden, und die Lösung muß klar sein. Diese Lösung gibt mit verdünnter Chininlösung (Ch.-Harn) eine Trübung, mit konzentrierter einen Niederschlag, der sich bei Erwärmung löst, beim Erkalten sich aber wieder bilden muß. Wenn nun der Urin beim Erhitzen trübe bleibt, kann es sich um Eiweiß handeln. Filtriert man dann, und es kommt auch in der erkalteten Lösung zu einer Trübung, so ist Ch. vorhanden. Quantitativ prüft man den Ch.-Gehalt, indem man den Niederschlag mit Äther auszieht, erkalten läßt und dann den gereinigten Trockenrückstand wiegt.

Diese Kali-Quecksilber-Jodid-Reaktion gestattet, Ch. noch in Verdünnungen von 1:200000 zu erkennen.

Andere Alkaloide, die mit saurem Kali-Quecksilber-Jodid ähnliche Reaktion wie Ch. geben könnten, kommen praktisch für unsere Untersuchungen nicht in Frage.

---

[1]) JORKE u. MACFIE (1924) (Transactions Ro. Soc. Trop. M. u. Hyg. Vol. 18. N. 1 u. 2) sprechen überhaupt nicht **von Ch.-resistenten, sondern von Immunkörper-resistenten Pa.**

[2]) Ganz ähnlich ist das Verfahren mit dem älteren MAYER's oder TANRET's Reagens = 2,71 Quecksilberchlorid, 7,2 Kaliumjodid, 66,0 Eisessig, ad 100 ccm Wasser gemischt, zentrifugiert und abpipettiert.

Auch Albumosen und Peptone können mit dem Reagens ähnliche Niederschläge geben wie Ch. Indes findet man, worauf GIEMSA und SCHAUMANN mit Recht hinweisen, diese Albumosen und Peptone nur sehr selten im Harn und nur bei gewissen Krankheiten, wie Karzinom, Tuberkulose, Eiterprozessen und Phosphorvergiftungen. Auch haben GIEMSA und SCHAUMANN Albumosurie und Peptonurie noch niemals bei einfacher M. beobachtet.

Die Trübung, die Ch.-Harn mit Kalium-Quecksilberjodid gibt, hängt nach NOCHT-MAYER nicht nur von der Menge des ausgeschiedenen Ch., sondern auch von dem Gehalt an NaCl, der Konzentration des Urins und auch anderen Umständen ab.

b) HERAPATH's Reagens (zit. nach NIERENSTEIN (1919)).

LIPKIN und RAMSDEN lösen nach der CHRISTENSEN'schen Modifikation (NIERENSTEIN) 5 g Ammon. sulfur. in 10 ccm der Ch.-Lösung, alkalisieren mit Ammoniak und extrahieren das Ch. nach dreimaligem Schütteln mit dem 5fachen Vol. gereinigten Äthers und verdampfen auf dem Wasserbade. Denn löst man den trockenen Rückstand in wenig wasserfreiem Äther und bringt Tropfen der Ätherlösung auf einen warmen Objektträger, legt ein Deckgläschen darüber, fügt etwas CHRISTENSEN-sches Reagens hinzu, bringt durch sanften Druck eine Mischung der Flüssigkeiten herbei und sieht dann unter dem Mikroskop bzw. bei Drehen von NICOL-Prismen die charakteristischen Kristalle (ev. nach Erwärmung). CHRISTENSEN's Reagenz = Lösung von 1 g Jodtinktur in 1 g Acid. hydrojodic. (50 %), 0,8 Acid. sulfur. und 50 g (70 %) Alkohol.

c) Thalleiochinreaktion und Fluoreszenzprobe kommen für den Praktiker gar nicht in Frage. Vgl. auch GIEMSA und NIERENSTEIN.

2. Quantitative Bestimmungen des Chinins.

a) Durch Ausschütteln mit Äthyläther (nach GIEMSA und SCHAUMANN).

Man versetzt 200 ccm normalen Harns mit einer Lösung von 0,05 g reinen, wasserfreien Ch. in sehr verdünnter H_2SO_4 (1 : 100) und schüttelt dann den Ch.-Harn, nachdem man verdünntes NaOH bis zur ausgesprochen alkalischen Reaktion zugesetzt, 3mal hintereinander mit je 50 ccm Äther gut aus. Hierauf setzt man dem im Scheidetrichter befindlichen Gemisch eine geringe Menge Alkohol zu, wodurch die sich sonst leicht bildende Emulsion wieder aufgehoben wird und die Scheidung schneller vonstatten geht.

Dann vereinigt man die so erhaltenen Ätherauszüge und filtriert, destilliert den Äther und trocknet den im Destillationskolben zurückgebliebenen Rückstand bei 100° C mit Hilfe eines Luftstromes. Der trockene Rückstand wird nun zu wiederholten Malen mit Chloroform bei gelinder Wärme behandelt und die filtrierten Chloroformauszüge schließlich in einem tarierten Kristallisierschälchen, unter Anwendung sehr gelinder Wärme und unter Vermeiden des Siedens, zur Trockene verdunstet, der verbleibende Rückstand bei 120° getrocknet und gewogen. GIEMSA und SCHAUMANN erhielten auf diese Weise 0,0498 g, entsprechend 99,6 % des zugesetzten Ch. wieder.

Modifikation von BARRATT und JORKE. Diese lösen den Rückstand statt in Chloroform in Äther, Alkohol und Chloroform. Von NIERENSTEIN bevorzugt.

b) Vorschrift RONA's (vgl. auch SCHMITZ und KATZ). Zur Raumersparnis muß leider auf das Original verwiesen werden.[1])

c) Pikrinsäure-Methode (Kleine).

Beruht in der Ausfällung von Chinin durch Pikrinsäure und nach Zusatz von Alkali in Extraktion des Ch. durch Chloroform. Nur anwendbar bei Urinen, die frei von anderen Alkaloiden und Albumin sind. Empfehlenswert ist es, Testlösungen von normalem Urin mit steigenden Mengen von Ch. anzusetzen, z. B. mit 0,01—0,10 g auf den Liter. Man setzt dann zu jedem Röhrchen 5 ccm

[1]) Betreffs der äußerst wichtigen Arbeiten RONAS (bzw. in Verbindung mit REINICKE bzw. BLOCH) vgl. Biochemische Zeitschrift 1921, Bd. 118 und speziell Bd. 121 Nr. 5 u. 6 u. Bd. 128 Nr. 1/3. — RONA u. BLOCH konnten nennenswerte Mengen Ch. in den r. Bl. nachweisen, wenn man r. Bl. mit Ch. hydrochloricum in 0,85 NaCl mischte. Nach RONA u. BLOCH war die Verteilung des Ch. unabhängig von der H-Ionenkonzentration. Nach intravenöser Ch.-Injektion fanden sie 1—4 % der injizierten Menge im Blute wieder, während der größte Teil des Ch. unmeßbar schnell aus dem Blute entschwand.

einer 1%igen Pikrinsäurelösung zu und schüttelt gut um. Dann 5 Minuten stehen lassen vor Ablesung der Trübung bzw. der Ausfällung. (Weniger exakt als die obigen Methoden, aber für die Klinik ausreichend.

Schicksal des Chinins im Körper.

Die Ausscheidung des Ch. aus dem Körper kann erfolgen:

1. durch den Urin, 2. durch den Kot, 3. durch die Speicheldrüsen, 4. durch die Milch, 5. durch den Schweiß.

Wir betrachten Punkt 1 als den wichtigsten zuletzt.

Ausscheidung des Chinins durch den Kot

erfolgt nur in kleinsten Mengen. Vgl. auch HELE (1922).

So hat MARIANI nur 2,67% bzw. 3,03% Ch. im Kot wiederfinden können, GROSSER nur 1,8%, KLEINE und SCHMITZ kleinste Mengen, ebenso GIEMSA und SCHAUMANN nur qualitativ nachweisbare Mengen während der ersten 24 h. Nur FLAMINI fand bei Anwendung von wasserunlöslichem Ch. tannic. 1mal 7,8%, 1mal 14,8% des Ch. im Kot wieder.

Daß Ausscheidung des Chinins durch die Speicheldrüsen

wenn auch in geringstem Maße erfolgt, kann man daraus entnehmen, daß nach intramuskulärer Ch.-Injektion schon nach 15 Minuten bis ½ h ein deutlicher Ch.-Geschmack des Speichels festgestellt werden kann.

Nach LEPIDI CHIOTI soll sich allerdings Ch. nicht im Speichel nachweisen lassen.

Ausscheidung des Chinins durch die Milch

fand MARIANI nur spurenweise, in 100 ccm Milch einer Kranken, die während 3 Tagen 3,5 g Ch. bihydrochlor. erhalten hatte. Ähnliches sah GIEMSA.

Etwaige Ausscheidungen in Trans- und Exsudaten, in der Amnionflüssigkeit, sowie im Urin Neugeborener, haben überhaupt kein praktisches Interesse.

Ausscheidung des Chinins durch den Schweiß.

In den mit Schweiß durchtränkten Hemden von chininisierten Personen konnten GIEMSA und SCHAUMANN Ch. nicht nachweisen. Ich selber ließ Personen in dem mit Gummidecken austapezierten QUINKE'schen Heißluftbade stark schwitzen und konnte in dem massenhaften Schweiß trotz Verabfolgung von 2 g Ch., mehrere h. vor dem Schwitzbade gegeben, kein Ch. nachweisen (mit Kalium-Quecksilber-Jodid).

Praktische Bedeutung gewinnt nur die

Ausscheidung des Chinins durch den Harn.

Die Menge dieses Harnchinins wird im allgemeinen abhängig sein

1. von der Resorptionsfähigkeit des betr. Chininpräparates und des Organismus,

2. von dem Aufspaltungsvermögen des Organismus und der Aufspeicherung des Ch. in den inneren Organen, (spez. Leber, Lunge, vgl. weiter unten),

3. von dem Sekretionsvermögen der Sekretionsorgane.

Wir können daher eine starke Ch.-Ausscheidung im Harn nicht nur bei gesteigerter Resorptionsfähigkeit finden, sondern auch bei relativ geringer Resorptionsfähigkeit, wenn das Aufspaltungsvermögen des Organismus verringert ist.

Andererseits kann, worauf auch PORAK (1918) hinweist, bei Magen-Darmstörungen bzw. Kompensationsstörungen des Herzens, ferner bei erheblichen Nierenerkrankungen die Ch.-Ausscheidung sehr vermindert sein. Nur WÖRNER (1919) will bei Ruhrkranken mit Dickdarmerscheinungen die Ch.-Ausscheidung im Harn in derselben Menge wie bei Darmgesunden gesehen haben. Da die Hauptresorption im Dünndarm stattfindet, wäre das nicht so verwunderlich.

Die Mitteilung NARDELLIS, wonach die Ch.-Ausscheidung bei Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes, Fettsucht, Gicht, fast ganz aufhören und auch bei Fieber gestört sein sollte, bedarf noch der weiteren Nachprüfung.

Wir sehen jedenfalls, was früher wohl fast immer übersehen wurde, und was ich seit der I. Auflage immer wieder betone, daß die Menge der Ch.-Ausscheidung im Harn nicht einen zuverlässigen Maßstab für das Maß der erfolgten Resorption darbietet.

Ehe wir weiter gehen, betrachten wir zunächst den näheren Mechanismus der Ch.-Resorption bei Gaben per os. Dieselbe erfolgt zum Teil schon im Magen, zum größeren Teile im Dünndarm, zum kleineren im Dickdarm. Im Endabschnitt des Rektum scheinen höchstens nur noch bis 6 % des Ch. resorbiert zu werden. Die Galle scheint dabei nach den Untersuchungen MARIANI's, FLAMINI's, GIEMSA's und SCHAUMANN's eine Rolle zu spielen, indem sie selbst wasserunlösliche Ch.-Verbindungen, z. B. Ch. tannic., zum Teil löslich macht. Da von dem eingeführten Ch. nur ein je nach den Umständen wechselnder kleinerer Bruchteil wieder im Urin erscheint (nach SCHMITZ bei Einnahme per os zu 28,7 %, nach FLAMINI bis zu 41 %, also $\frac{1}{4}$—$\frac{1}{3}$) muß der größte Teil des Ch., durchschnittlich etwa $\frac{2}{3}$—$\frac{3}{4}$, im Körper zerstört, bzw. abgebaut oder aufgespeichert werden.

Rolle der Leber bei dem Chininabbau.

Nach den auf A. PLEHN's Veranlassung ausgeführten Untersuchungen GROSSER's scheint die Leber eine wichtige Funktion bei der Verarbeitung des dem Körper zugeführten Ch. auszuüben, indem sie 55 % bis 77 % des die Leber durchströmenden Ch. aufspeichert und zerlegt (wenigstens im Tierexperiment, nach HARTMANN und ZILA etwa 60 %) vgl. auch RAMSDEN (1918). Diese Experimente beweisen anscheinend schlagend die Wichtigkeit einer unverminderten funktionellen Energie der Leber bei der Malariatherapie. Wir dürfen uns daher auch nicht wundern, wenn GIEMSA und SCHAUMANN die Ch.-Ausscheidung bei Schwarzwasserfieber[1]), bei dem es doch zu erheblicher funktioneller Schädigung der Leber und der Nieren kommt, durchschnittlich etwas größer fanden als in der Norm und auch zeitlich länger ausgedehnt, ähnlich auch KIEWIET DE JONGE in einem Falle von M. + Leberabszeß. LAVERAN konnte daher auch mit Recht die Ch.-Resistenz in manchen Fällen von M. + Amöbiasis hepatis bei der französischen Orientarmee im Weltkriege betonen. Es kommt dann eben gar nicht zur Aufspaltung des Ch. Dasselbe ist der Fall bei Leberanschoppung (vgl. BRUNTON), ein neuer Beweis, wie wichtig es ist, vor Beginn der Ch.-Therapie für Entlastung der Leber zu sorgen.

Die Beziehungen des Chinins zum Blut sowie den übrigen Organen (außer der Leber)

bedürfen z. T. noch weiterer Klärung, da manche Autoren mit Ch. in vivo, andere in vitro, manche mit Tieren, andere mit Menschen experimentierten, und da auch die chem. Methoden z. T. verschieden waren.

[1]) Wie schwierig diese Fragen im einzelnen zu beurteilen sind, geht daraus hervor, daß HELE (1922) in 5 Fällen von SCHW, die Ch.-Ausscheidung nur wenig schwächer als in der Norm fand, in einem Falle allerdings um mehr als die Hälfte vermindert.

Z. B. nehmen nach MORGENROTH und RETZLAFF (l. c.) die r. Bl. das Ch. weit besser an als das Serum, während nach RAMSDEN, LIPKIN und WHITLEY (1918) das Serum das Ch. besser speichern sollte als die r. Bl. Auch sahen die letzteren Autoren den Ch.-Spiegel im Blute bei den verschiedenen Personen nach der gleichen Dosis Ch. auch verschieden groß. Nach ihnen verschwinden fast 90% des Ch. nach intravenöser Injektion innerhalb 1 Minute aus dem Blute. Nach RAMSDEN wäre der Ch.-Gehalt im Blute nur schwer über 0,01 pro Liter zu bringen. Auch GIEMSA und SCHAUMANN fanden trotz Einführung toxisch wirkender Ch.-Dosen in 100000 Teilen Blut sicher nicht mehr als 0,0482 Teile des Alkaloids. HARTMANN und ZILA (l. c.) wollen dagegen nach 5 Minuten noch 10 bis 40% des injizierten Ch. nachgewiesen haben, 8 h. später allerdings auch nichts mehr. Dagegen nehmen BOECKER und RETZLAFF einen etwa einige h. auf gleicher Höhe sich haltenden Ch.-Spiegel im Blute an. (Hierbei sei auf die fleißige Arbeit RETZLAFF's ganz besonders verwiesen.) Nur BALDONI und DE LUCA (zit. nach GIEMSA) wollen Ch. noch nach 24 h. im Blute gefunden haben.

GIEMSA und SCHAUMANN schließen aus den bisherigen Tatsachen, daß bei der Resorption vom Magen-Darmkanal aus das Blut nur sehr geringe Mengen von Ch. aufnimmt, worauf es zerstört oder an andere Organe abgegeben wird, um neuaufgenommenem Ch. in der Blutbahn Platz zu machen. Nur so kann man sich ja überhaupt erklären, warum der Harn so sehr viel mehr Ch. aufweist als das Blut. In der Tat konnte GIEMSA bei einem an Schwarzwasserfieber Verstorbenen, der zuletzt vor 5 Tagen Ch. erhalten hatte und dessen letzter Urin bereits chininfrei war, noch in Leber, Nebennieren, Nieren, Milz, Pankreas und Gehirn Ch., wenn auch in äußerst geringen Mengen, nachweisen, dagegen nicht mehr im Blute. Es scheint also, als ob das Ch. nach erfolgter Aufnahme nur mehr oder weniger kurze, vielleicht je nach dem Individuum schwankende Zeit im kreisenden Blute verweilt. Dies beweist also, daß es auch im lebenden Körper selbst zu einer Aufspeicherung des Ch. in gewissen Organen kommt.

Vgl. hier speziell die Arbeit AKASHIS (1923), der die Speicherung des Ch. in Leber, Niere und Lunge betont (in vitro), ohne damit aber gleich Rückschlüsse auf die Verhältnisse in vivo zu ziehen, ferner von BOECKER (1920, 1922 u. 1923), der **auch speziell die besondere Fähigkeit der Lungen für Ch.-Speicherung bei Meerschweinchen hervorhob.** Nach B. wäre die große Unregelmäßigkeit der absoluten Ch.-Konzentration in den inneren Organen bedingt durch verschiedene Faktoren (Größe der Ch.-Menge, Gewicht des Körpers, Füllungszustand des Magendarmkanals usw.).

PLEHN und RONA prüften das Verhalten des Ch. auch im peripheren Kapillargebiete. Sie ließen bei Versuchstieren, nach Unterbindung der Arteria und Vena femoralis, welche durch Spülen mit RINGER'scher Flüssigkeit möglichst vollkommen entblutet war, und nach Unterbindung der Kollateralen, eine Mischung von 0,5 Ch. in 300—400 g Blut-RINGER-Gemisch einströmen und zwar bei Katzen, die sich hierfür am besten eignen. Es zeigte sich, daß auch das periphere Gefäßsystem, und zwar wahrscheinlich auch die Endothelauskleidung des Kapillargebietes, an der fast sofortigen Bindung des direkt in die Blutbahn eingeführten Ch. mitbeteiligt ist.

In diesem Zusammenhange seien auch Untersuchungen PETRARCA's bei Perniziosa über den Gehalt innerer Organe an Pa. und Ch. mitgeteilt. P. fand in Gehirn und Milz viel Ch. und viele Pa., in der Leber und in den Nieren viel Ch. und relativ wenig Pa., im Blute kein Ch. und immer zahlreiche Pa. Die relativ hohe Menge des Ch. im Gehirn des Menschen (wie auch in Versuchen bei Tieren) sollte eine besondere Affinität des Ch. zu den Nervenzellen anzeigen, während das Fehlen von Ch. in der Milz der chininisierten Tiere und die Anhäufung des Ch. in der Milz des Malarikers dafür sprechen sollte, daß das Ch. zum großen Teile an die Pa. gebunden sei. Indes dürften diese Behauptungen noch sorgfältige Nachprüfungen erfordern.

Nach BOECKER (1920) soll auch ev. der Lipoid- und Fettgehalt der Gewebszellen bzw. der r. Bl. bei der Verteilung des Ch. von Einfluß sein.

Über etwaige Abbauprodukte des Chinins (Chitinin, Hämochininsäure).

Bereits PERSONNE hatte behauptet, daß das Ch. ($C_{20}H_{24}N_2O_2$), soweit es wieder im Urin ausgeschieden wird, richtiges Ch. darstellt, während nach KERNER, zit. nach NIERENSTEIN, das ausgeschiedene Ch. in Wirklichkeit das Dihydroxyd-Ch. wäre, welches später SKRAUP bei der Oxydation von Ch. mit Permanganat erhielt. SKRAUP nannte dieses Oxydationsprodukt des Ch. Chitinin mit der Formel $C_{19}H_{22}N_2O_4\ 4H_2O$. Sowohl PERSONNE wie SCHMITZ, GIEMSA und SCHAUMANN erklärten dagegen das ausgeschiedene Ch. für unverändertes Ch. NIERENSTEIN prüfte neuerdings das ausgeschiedene Ch. bezüglich der optischen Rotationsverhältnisse und des Schmelzpunktes und fand bei der Untersuchung von Ch.-Picrat aus großen Mengen Urin, die während der ersten 2—3 h. nach der Ch.-Verabfolgung gewonnen wurden, neben dem Ch. unter anderem das Picrat des Chitinins.

Unterschiede zwischen Chinin und Chitinin (nach NIERENSTEIN).

	Chinin	Chitinin
Thalleiochinprobe	positiv	positiv
HERAPATH's Probe	positiv	nicht deutlich
TANRET's Reagens	positiv	positiv, indessen nicht so deutlich wie Chinin
BATTANDIER's Probe	positiv	positiv
Fluoreszenz	positiv	positiv
ROBERTSON's Probe	positiv	nicht deutlich
Pikrinsäure	positiv	positiv.

Hämochininsäure, (Urinpigmente nach Chinin).

NIERENSTEIN konnte, ganz vorwiegend bei Schwarzwasserfieber (vgl. dieses), auch ein Umsatzprodukt des Ch. mit deutlich hämolytischen Eigenschaften nachweisen. Der Urin wurde verdampft bis zur Trockenheit, dann der Rückstand aufgelöst in ein wenig kaltem Wasser und filtriert, das Filtrat wiederum verdampft und der Rückstand aufgelöst in konzentrierter Acid. hydrochloric. Dann Hinzufügen einer Lösung von 10 % Acid. phosphotungstic.,[1]) bis kein Niederschlag mehr stattfindet. Sammeln des Niederschlags und Versetzen mit einer 10 %igen Lösung von Baryt oder Natriumhydroxyd und Verdampfen des Filtrats bis auf ein Drittel seines Volumens. Dann beginnt Haemochinin auszukristallisieren nach etwa 12 h. Hierauf Reinigen nach mehrfachem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol. Haemochinin kristallisiert sehr typisch. Mit HERAPATH's Reagens gibt es eine schöne, blaue Lösung noch bei einer Verdünnung von 1 : 5000. Ein Pigment, charakterisiert durch ein breites Band zwischen C und D im Spektrum und durch Löslichkeit in Chloroform wurde von HELE nach Ch.-Einnahme festgestellt, ferner noch während der Ch.-Ausscheidung ein blaues Pigment, vgl. Original. Dies letztere ließ sich bei Gesunden nur nach intravenöser Injektion nachweisen.

Chinin und Aspirin soll man nach LE COMTE (1923) wegen der möglichen Bildung von Chino-Toxinen nicht zusammengeben. ZIEMANN hat bisher keine üblen Wirkungen von der gleichzeitigen Verabfolgung gesehen.

Näheres über die Ausscheidung des Chinins.

Leider ist es schwer, hier bei der unendlichen Fülle der z. T. sehr verschiedenen Angaben eine mittlere, allgemein gültige Linie zu finden. Der Grund ist, daß

1. die Art des chemischen Nachweises des Ch. bei den einzelnen Autoren verschieden war, wodurch sich verschiedene Resultate ergeben mußten,

2. die Ch.-Ausscheidung schon bei verschiedenen gesunden Menschen manchmal starken, individuellen Schwankungen unterliegen kann, ja, daß auch bei ein und demselben Individuum, trotz Einführung gleicher Ch.-Dosen und sicher erfolgter Resorption des Ch., Schwankungen in der Ch.-Ausscheidung vorkommen, vgl. auch HARTMANN und ZILA (1918), NIERENSTEIN (l. c.),

3. die zeitliche Ch.-Ausscheidung, je nachdem es sich um Fiebernde und besonders Leberkranke handelt, wechselt,

[1]) Acidum phosphotungsticum = Phosphor-Wolframsäure.

4. Verschiedenheiten sich ergaben, je nachdem das Ch. gegeben wurde
   a) auf einmal in therapeutischer Dosis oder in refracta dosi,
   b) in Form löslicher oder unlöslicher Salze,
   c) auf leerem oder vollem Magen,
   d) subkutan, intramuskulär, intravenös oder per Klysma. Neuere Untersuchungen **ergaben indes, daß die Art der Verabfolgung kaum oder gar nicht von Einfluß ist.**

5. die Mehrzahl der Beobaohter leider nicht auch die Gesamtmenge des Urins mit der Ch.-Ausscheidung in Beziehung brachten. Hierbei sei erwähnt, daß nach NIERENSTEIN (l. c.) auch Hunde für Ch.-Versuche nicht empfehlenswert sind, da sie normaliter auch ein Ch.-Derivat, von ihm Kynuric-Säure[1]) genannt, ausscheiden, und nach WICHMANN (1919) auch Muskelarbeit begünstigend auf Chinidin-Ausscheidung wirkte. (Rückschlüsse auf Ch.-Ausscheidung?)

Von in Frage kommenden Forschern nenne ich außer den schon in diesem Kapitel erwähnten unter anderen noch BROWN, MC GILCHRIST und MATKO (1918).

Aus der Fülle der Angaben können wir ungefähr folgendes als wohl von den meisten anerkannt herausschälen. (In bezug auf Einzelheiten und weitere Literatur sei auf die genannten Autoren verwiesen.)

1. Bei Einführung des Chinins per os.

a) Wird das Ch. bei leerem Magen gegeben, findet Resorption und Ausscheidung am stärksten scheinbar meist in den ersten 6—12 h nach der Einnahme statt, wird es bei vollem Magen gegeben, am stärksten etwa in 12—24 h.

Indes geht nach GIEMSA-SCHAUMANN die Gesamtausscheidung des bei vollem Magen genommenen Ch. in den ersten 24 h fast genau so vor sich, als wäre es bei leerem Magen genommen. Die betreffenden Zahlen betrugen 22,7 % bei vollem Magen und 23,6 % bei leerem Magen. MARIANI fand demgegenüber die Ausscheidung am ersten Tage stärker, wenn das Ch. bei vollem Magen genommen worden war.

Jedenfalls wird, wie auch BRAULT bestätigt, in den ersten 24 h Ch. am stärksten wieder ausgeschieden, sehr viel geringer am 2. Tage, am 3. Tage nur noch in Spuren.

Z. B. fanden GIEMSA-SCHAUMANN Ch. am 2. Tage (nachdem es bei vollem Magen genommen war) nur noch in 12,3 %, am 3. Tage nur noch in 4,8 % ausgeschieden; HARTMANN und ZILA (1918), nur qualitativ meßbar, unter Umständen noch am 6. Tage.

b) Gibt man Ch. per os in therapeutischer Dosis, z. B. 1 g Ch. hydrochl. auf einmal, sieht man (vgl. auch HARTMANN und ZILA) größere einmalige Dosen rascher resorbiert als gleiche aber verteilte Dosen.

c) In Wasser unlösliches Ch., wie z. B. Ch. pur. amorph. kann ebenso schnell resorbiert werden wie die leichtlöslichen Salze. Reine Ch.-Base wird sogar in größeren Mengen wieder ausgeschieden als sehr leicht lösliches Ch. (Vgl. auch die früheren Notizen betr. Ch. tannic.) Im allgemeinen dürften im Wasser unlösliche Ch.-Salze länger im Urin nachweisbar sein als leichtlösliche.

d) Beim Malariker scheint, wohl infolge der Leberschädigung, Ch.-Ausscheidung ev. z. T. stärker zu sein als beim gesunden Menschen, was HELE (1922) allerdings nicht bestätigen konnte.

2. Bei Einführung des Chinins subkutan und intramuskulär bzw. intravenös.

Gerade hier sind die Resultate der einzelnen Forscher, wie KLEINE, MARIANI, SCHMITZ widersprechend.

KLEINE verwandte z. B. subkutan m. E. viel zu konzentrierte Lösungen, so daß sich natürlich Nekrosen bzw. Infiltrate, mit mangelnder Resorption und Ausscheidung des Ch. bilden mußten.

GAGLIO, der leichtlösliche Ch.-Verbindungen (Ch. hydrochlor. + Urethan) verwandte, konnte

[1]) Acid. kynurie = Kynurensäure = (Oxychinolinkarbonsäure).

angeblich sogar 30—50 % des Ch. wiederfinden, Schmitz bei täglicher Injektion durchschnittlich nur 16,1 %.

Daß man bei intramuskulären Injektionen, eigentlich selbstverständlicherweise, nur leicht lösliche und gut verdünnte Ch.-Lösungen verwenden müßte, ist klar.[1])

Da gerade bei der intravenösen Einspritzung das Ch. auch wirklich ohne Depotbildung in die Zirkulation gelangte, war die Aufspaltung augenscheinlich schneller und auch stärker als bei der intramuskulären Injektion. Bei letzterer ist sie, nach Hele (1922), was ich nicht bestätigen konnte, wieder schwächer als bei innerlicher Verabreichung. Kommt es allerdings zur Depotbildung bei intramuskulärer Injektion, ziehen sich die Resorption und die Ausscheidung des Ch. über einen Zeitraum wechselnder Länge hin.

Speiser (erwähnt nach Soulié) sah bei französ. Soldaten nach intramuskulärer Ch.-injektion (1 g Chinin-Urethan in 3 ccm Aq. dest.) die Ausscheidung schon nach 10 Minuten beginnen.

Gab man Ch. intramuskulär 3 Tage hintereinander, war die Ausscheidung am stärksten am 3. Tage. Die Ausscheidung dauerte dann bis 56 h nach der letzten Injektion. Gab man Ch. intramuskulär jeden 2. Tag, dauerte die Ausscheidung bis 40 h.

Gab man Ch. (1 g) intravenös, dauerte die Ausscheidung von 24—72 h. Sie begann schon 5 Minuten nach der Injektion.

Ch. Hartmann (1920) sah bei endovenöser Injektion von 0,9 Ch. mit Harnstoff in 10 % Lösung die Ausscheidung ebenfalls schon nach 5 Minuten beginnen (von Ziemann bestätigt), das Maximum erreichen in 24—36 h und wenigstens 2—3 Tage, durchschnittlich 5—6 Tage bei gesunden Nieren andauern!! Es sind das sehr hohe Zahlen.

Man kann im ganzen sagen, daß **nach endovenöser Injektion die Ausscheidung am frühesten beginnt und am frühesten aufhört. Dann kommt die intramuskuläre,** zum **Schluß die orale Medikation,** immer vorausgesetzt, daß keine Depotbildung von Ch. im Gewebe erfolgt und der Magendarmkanal gesund ist. Vgl. auch Löwenstein (l. c.). (Andere nehmen bei oraler Ch.-Medikation schnellere Ausscheidung an als nach intramuskulärer.)

3. Bei Einführung des Chinins per Klysma.

Die Resorption und die Ausscheidung erwiesen sich als erheblich geringer als bei Einführung per os, kommt daher therapeutisch überhaupt nicht mehr in Frage.

Zusammenfassung über Resorption, Abbau und Ausscheidung des Chinins.

Aus dem Bisherigen geht hervor, daß das Ch. beim Übertritt in die Blutbahn, sei es bei direkter Injektion, sei es nach Resorption vom Magendarmkanal her, im Serum wenig, in den r. Bl. sicher nur vorübergehend gebunden wird, wahrscheinlich aber z. T. von den Endothelien der Kapillaren. Ein Teil des Ch. wird in der Leber abgebaut, ein Teil in inneren Organen, Leber, Lungen, Milz, Nieren, Nebennieren aufgespeichert, von wo es allmählich wieder in den Körperkreiskauf gelangen wird. (Die Frage, ob sich beim Malariker auch die Pa. an der Bindung des Ch. beteiligen, wäre noch zu untersuchen.) Die Ausscheidung erfolgt in erster Linie durch die Nieren und überwiegend während der ersten 24 h nach der Ch.-Gabe. Die individuellen und täglichen Unterschiede der Ch.-Ausscheidung können bei derselben Person erhebliche sein. Die Gesamtausscheidung ergab keine nennenswerten Unterschiede, ob Ch. per os, intramuskulär oder endovenös gegeben wurde, ob in größeren oder verteilten kleineren Dosen, ob als Salz oder als Base usw. Ferner gibt, wie ich im Gegensatz zu Mariani schon in der 1. Auflage dieses Buches und seitdem immer wieder betont habe, die Menge des im Urin ausge-

[1]) Boecker (1922) sah jedenfalls bei intramuskulärer Injektion schnelle Resorption.

schiedenen Ch. durchaus noch keinen sicheren Maßstab für die therapeutische Wirksamkeit desselben. Nicht nur das ausgeschiedene, sondern auch das im Körper gleichsam verbrauchte, (an Zellprotoplasma verankerte bzw. abgebaute) Ch. dürfte therapeutische Bedeutung haben, während natürlich das überhaupt gar nicht zur Resorption gelangende (z. B. in Depots nach kunstwidrigen Injektionen) für unsere Betrachtungen ausscheidet. Mc GILCHRIST kam später zu derselben Ansicht.

(Von NOCHT und MART. MAYER neuerdings ebenfalls betont.) Über die Rolle des Ch. in den inneren Organen vgl. außerdem „Schwarzwasserfieber".

Eine völlige Klärung der Ansichten über das Schicksal des Ch. ist, wenigstens meines Erachtens, noch immer nicht erfolgt.

B. Therapie mit Arsenpräparaten.

Arsen-Verbindungen ohne direkte parasitizide Wirkung.

Arsen scheint nur als dreiwertiges, nicht als fünfwertiges Arsen im Körper wirksam zu sein. Das Arsen hemmt schon in minimal wirksamen Mengen die Oxydation, fördert das Wachstum und den Stoffansatz, sowie die Blutbildung. Interessant ist, daß die Wirkung auf die Blutbildung nach Entfernung der Schilddrüse ausbleibt, also indirekt durch Anregung oder Förderung der Tätigkeit des Schilddrüsenhormons bedingt ist. (FR. MÜLLER, Die Förderung der Blutbildung durch Eisen und Arsen, Dtsch. Med. Woch. 1922, N. 25, S. 836.)

a) Solutio Fowleri in Tropfen oder Körnchen. Man beginnt bekanntlich mit 3 × tgl. 4 Tropfen, steigend nach je 3 Tagen um 1 Tropfen, bis 3 × tgl. 12—15 Tropfen, um ebenso wieder zurückzugehen. Arsenik soll nach GAUTIER auch auf die Gameten wirken, von ZIEMANN weder für Schizonten noch Gameten bestätigt. Auch färberisch konnte in pa.-haltigen Ausstrichpräparaten eine Einwirkung des Arsens auf die Pa. im Sinne LENNHOFF's (vgl. diesen) nicht nachgewiesen werden.

b) Esanophele, GRASSI will damit auch in der Prophylaxe gute Erfolge erzielt haben.

Jede Pille enthält Chinin. bimuriaticum 0,1, Acid. arsenicosum 0,001, Ferrum citricum 0,3, Extracta amara 0,15.

CELLI und Verf. sprechen sich gegen Esanophele aus. Möglich, daß es gegen T. hilft; bei Perniziosa in Kamerun fand ich es dem Ch. gegenüber unendlich unterlegen.

c) Tinctura Baccelli, zusammengesetzt aus Ch. sulfuric. 40,0, Kalium ferro-tartaricum 10,0, Acidum arsenicosum pur. 0,1, Aqua 300; alle 2—3 h 1 Eßlöffel. Jetzt kaum noch angewandt.

d) Arrhenal = Monomethyldinatriumarseniat = $(CH_3)O_2Na_2$.

BILLET will nach 5—6 subkutanen Injektionen von 0,05—0,1 pro die die hartnäckigsten, gegen Ch. resistenten Fieber beseitigt haben, während FONTOYNONT, der es sonst lobt, bei eigentlicher Perniziosa auch zu Ch. greift. ZIEMANN sah es dem Solarson unterlegen.

e) Atoxyl, früher von GEORGOPOULOS versucht, von JOFÉ (l. c.) in kleinen Dosen angeblich mit Erfolg. Vorsicht, nur kleine Dosen à 1 mg (Nervus opticus-Atrophie!)

f) Hektin = Benzoesulfonparaaminophenylarsensaures Natrium. Vgl. FONTOYNONT und MARTELLI (jetzt verlassen). MARTELLI fand es unwirksam.

g) Argentarsyl, bestehend aus Argentum colloidale und Ferrum cacodylicum (Münch. med. Wochenschr. 1912, N. 11), ebenfalls verlassen.

Natr. cacodylicum $(CH_3)_2AsO.ONa + 3H_2O$, ebenfalls den folgenden unterlegen.

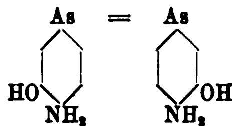
Enesol. Lösliches Arsenquecksilbersalz (vgl. FLECKSEDER). Soamin, ebenfalls eine höhere As-Verbindung.

Solarson, von EMIL FISCHER eingeführt, vereinigt die therapeutische Wirkung des Natrium arsenicosum mit der Verträglichkeit der Kakodylate, ohne deren Nachteile zu besitzen (kein Knoblauchgeruch). Injektion der isotonischen 1%igen Lösung aus Ampullen à 1,6 ccm intramuskulär ist schmerz- und reizlos. Der Inhalt entspricht 3 mg As. (Vgl. auch ARSAMON HEYDEN.)

Noch besser Optarson und Astonin, letzteres auch enthaltend Phosphor und Strychnin. Für eine Kur je 10 Ampullen „schwach" und „stark" jeden 2. Tag 1 Amp. intramuskulär.

Arsen-Verbindungen (angeblich direkt parasitizid).

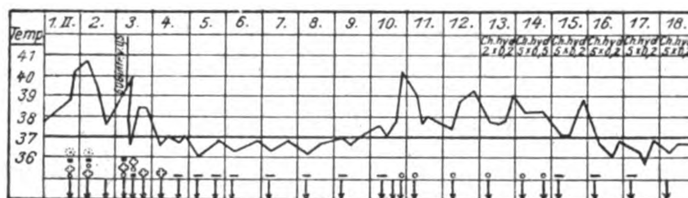
Salvarsan = Dioxydiamidoarsenobenzol. Von Bedeutung wurde für die Malariatherapie Ehrlich's glänzende Entdeckung des Salvarsans. Es ist unmöglich, auf alle einzelnen Beobachtungen Nocht's, Werner's, Mühlen's, Iversen's, Tuschinsky's, und mancher anderen einzugehen. Die chemische Formel ist folgende:



Nach Schumacher verhält sich Salvarsan wie ein echter Farbstoff, und es würde die Wirksamkeit des Salvarsans gerade auch durch diese Farbstoffnatur bedingt. Bis jetzt ist immer noch nicht klar, ob die Salvarsanwirkung auf die Pa. eine direkte ist oder nicht.

Es zeigte sich, daß Salvarsan trotzdem oft ein spezifisches Mittel gegen T. ist, während die Wirkung gegen Q. und Perniziosa eine unsichere blieb, so daß es bei diesen Formen auf die Fälle mit Ch.-Resistenz zu beschränken, bzw. nur als Unterstützung des Ch. zu gebrauchen ist. (Vgl. auch Nicolle und Conseil.)

Fig. 113.



Fall von Tertiana (R) + Perniziosa (R). Nach 0,5 Salvarsan Schwinden der Tertianparasiten. Nach 7 Tagen aber schon Perniziosarezidiv. Daher Chinin. (Nach Werner.)

Dieselben Indikationen usw. wie für Salvarsan ergeben sich auch für das chemisch verwandte, nur 50% schwächere

Neosalvarsan

in der Weltliteratur auch bekannt als Neo-Kharsivan, Neo-Arsenobillon usw. Auch dieses wirkt ausgezeichnet, schon allein angewandt, gegen T., während die Wirkung gegen Perniziosa und Q. schon sehr unsicher wird. (Vgl. auch Nieuwenhuys (1921.)

Am schnellsten schwinden bei T. die Merozoiten und jungen Schizonten.

Dasselbe greift nach Grundmann außer den Schizonten auch die Gameten in allen Stadien schneller und intensiver an als Ch. (aber nicht immer. D. V.), da auch bei T. Rezidive häufig sind. Neosalvarsan spaltet sich nach S. Grosz im Blutkreislauf in Salvarsan und formaldehydoxysulfosaures Natrium. Dieses letztere soll der wirksame Faktor sein. (?)

Ich empfehle es als weit bequemer und ungefährlicher gegenüber dem Salvarsan und zwar intravenös 6 mal in Pausen von je 7 Tagen, 1. Dosis 0,3, 2. Dosis 0,45, 3. Dosis 0,6, 4—6. Dosis 0,6, bei früher hartnäckigem Fieber noch eine 7.—8. Schon an den Neosalvarsan-Tagen beginnt die Ch.-Kur, d. h. gleich nach Stellen der Diagnose, bei chron. Perniziosa am besten schon vorher, um ev. provokatorische Wirkungen des Neosalvarsans auszuschalten.

(Vgl. unter Provokation bei Diagnose.) Man kann so hoffen, bei T.-Neuerkrankungen gleich eine Radikalheilung zu erzielen durch kräftige Neosalvarsan-Dosen von mindestens 0,6, ev. sogar ohne Ch.

BIEDL (l. c.) und DORENDORF, ferner NEUBERGER und ATTWENGER (1918) gaben als Anfangsdosis sogar 0,9, um Sterilisatio magna zu erzielen. Ich rate aber unbedingt zu wiederholter Injektion und Kombination von Neosalvarsan mit Ch., ähnlich auch KRAMER (1921), BAERMANN (1923) jedenfalls bei allen T.-Rezidiven und sämtlichen Perniziosa- und Q.-Fällen, ganz besonders natürlich bei den resistenten Formen. Ev. steigere man allmählich, falls vertragen, bis 0,75. Vgl. auch BRAU und MARQUE (1920).

NOCHT gibt Neosalvarsan intravenös 3mal je 0,45 g in Pausen von je 6—8 Tagen mit anschließender Ch.-Therapie. Ich selber sah bei alleiniger intravenöser Therapie mit Neosalvarsan zu 0,3 bzw. 0,45 in 3maliger Dosis und 5—7tägigen Intervallen bei T.-Rezidiv schon nach 14 Tagen weitere Rezidive, ebenso SOULIÉ bei ziemlich ähnlicher Dosierung. Diese Dosis ist also zweifellos zu klein. Vgl. auch SILATSCHEK und FALTA.

A. PLEHN, der Ch. + Neosalvarsan à 0,6, aber letzteres in 10tägigen Pausen (zu lange) gibt, will durch das Ch. hauptsächlich auf die jungen, durch N. auf die älteren Pa. wirken.

VANDENHOFF behandelte 15 Fälle allein mit Neosalvarsan in Dosen von 0,6. Erfolgte die Einspritzung während oder kurz nach dem Fieber, etwa 24 h vor dem zu erwartenden neuen Anfall, blieb letzterer vollständig aus. Bei Beginn der Kernteilung vermochte das Neosalvarsan nicht den nächsten Anfall zu verhüten. In 8 Fällen sah er nach einer einzigen Einspritzung Heilung, in 4 Fällen 1, in 3 Fällen 2 Rezidive. Daß im übrigen selbst trotz kräftigster, wiederholter Ch.- und Neosalvarsan-Therapie die Pa. der Perniziosa im Herz-, Milz- und Gehirn-Blut (im Plexus chorioideus) verharren können, beweist der sehr interessante Fall von POLLOCK, ferner solche von LÖWENSTEIN, wo T. trotz 16 N.-Injektionen rezidivierte.

Weitere Winke für Neosalvarsan-Therapie.

1. Man bemesse die Neosalvarsan-Menge nach dem Körpergewicht, etwa 0,6 bei 70—75 kg und wähle nur als erste Dosis 0,3 wegen ev. Idiosynkrasie, (Urtikaria, Ekzeme, Hirn- und Lebererscheinungen), um nicht salvarsanfeste Pa.-Stämme künstlich durch zu kleine Dosen heranzuzüchten. (Vgl. ZIEMANN (1922.))

2. Man injiziere langsam und kontrolliere ständig den Urin während der Kur, um Leber- und Nierenschäden auszuschließen.

3. Man vermeide, an derselben Injektionsstelle erst Neosalvarsan, dann Ch. zu injizieren, da beide Flüssigkeiten zusammen Trübungen ergeben.

4. Man sei recht vorsichtig mit der Beurteilung der Resultate, da in gewissen Jahreszeiten bestimmte Pa.-Arten physiologisch dominieren bzw. spontan verschwinden können.

Salvarsankupfer, eine komplexe Metallverbindung, die von EHRLICH und KARRER hergestellt ist und von BAERMANN, außer bei Frambösie, Amöbendysenterie, Lepra, auch bei M. angewandt wurde. Sie erwies sich bei T. und anscheinend auch bei Q. sehr wirksam, weniger wirksam bei Perniziosa, deren Gameten nicht beeinflußt wurden. Weitere Untersuchungen wären daher wegen der schwer beeinflußbaren Q. sehr notwendig.

Arsalyt (Bimethylaminotetraaminoarsenobenzol) (von der Firma BOEHRINGER, Mannheim), wurde von P. MÜHLENS und F. GELHAAR bei Rezidiven ähnlich wie Neosalvarsan in Dosen von 0,3—0,8 (am besten 0,1 auf je 10 Kilo Körpergewicht) in 4—5%iger Lösung intravenös gegeben (sterile gebrauchsfertige Ampulle). Ohne Ch. war es nur wirksam bei T. nach 2—3maliger Injektion, während man bei Q. und Perniziosa mit Ch. kombinieren mußte. MÜHLENS und GELHAAR empfehlen aber auch bei T. Kombinationsbehandlung mit Ch. Arsalyt wirkte bei T. am stärksten auf die halberwachsenen Parasiten. Nach 36—44 h waren keine Schizonten mehr nachweisbar, Gameten nur noch vereinzelt.

Galyl. Vgl. FORBES und LUNN (1920) in Dosen à 0,4 endovenös wirksam (nach PHEAR weniger empfehlenswert).

Salvarsannatrium, Silbersalvarsan, Sulfoxylsalvarsan.

Silbersalvarsan besonders von JUNGBLUTH (1923) empfohlen. Indikationen und Anwendung wie bei Neosalvarsan. Ich empfehle die zwei ersteren insbesondere bei Neosalvarsan-Idiosynkrasie, das Silbersalvarsan in Dosen von 0,5—0,6. Sulfoxylsalvarsan ist 5%ige stabilisierte Lösung des p-Arsenophenyldimethylaminopyrazolonsulfoxylates und noch ungiftiger wie Neosalvarsan. Anwendung 10—12 ccm bzw. 8—10 mit 10tägigem Intervall. Mehr als 4 Injektionen werden nicht gegeben. BAERMANN (1923) empfahl es zur Abortivbehandlung der M. M. E. ist es keine Verbesserung.

Sulfarsenol, ein Salvarsanpräparat, bei welchem 1 der Amidogruppen ersetzt ist durch Monomethylaminnatriumsulfit. Nach DUROEUX, LEHNHOFF-WYLD und CONSERGUE (1920) 3—4mal weniger toxisch als die übrigen Salvarsanderivate, erste Dosis 0,12, allmählich steigend bis 0,48 in 10—20täg. Zwischenräumen. Weiteres m. W. noch nicht bekannt.

Salvarsanpräparate direkt oder indirekt wirksam gegen die Parasiten?

Die meisten Autoren neigten bisher dazu, den Salvarsanpräparaten, speziell dem Neosalvarsan, eine direkte parasitrope Wirkung zuzuschreiben. Nach Versuchen MÜHLEN's und KIRSCHBAUM's (1924) müssen wir ev. auch mit indirekter Wirkung rechnen. Nach diesen Forschern war in 1 Falle 2 ccm T.-Blut, versetzt mit der doppelten Menge einer Lösung von 0,0045 g Neosalvarsan und 1000 ccm 0,45%iger NaCl-Lösung und 3 h bei 37° C aufbewahrt, noch infektiös (bei der 1½fachen Menge in gleicher Weise verdünnter Neosalvarsanlösung einmal noch nach 6 h.

Weiteres über Kombinationstherapie mit Chinin und anderen Mitteln (bei Ch.-Resistenz und verschleppter Malaria).

CASTELLANI empfahl in solchen Fällen Kombination von Chinin, Phosphor und Tartarus, GRALL das Pulver von Maisonneuve: Quinquina- 4—5 g, Valerianapulver 0,5—1,0, Ferrum tartaric. 0,2—0,3, Chinin. sulfur. 0,2—0,3. Morgens, Mittags und Abends 1 Pulver.

Abortivbehandlung der M.

hat man mehrfach versucht, durch hohe Dosen von Ch. allein bzw. Neosalvarsan allein zu erzielen, nicht mit sehr ermutigenden Resultaten. Vgl. Literatur bei BAERMANN (1923). Am meisten erfolgversprechend blieb, wie gesagt, noch Kombination von Neosalvarsan + Ch. (ZIEMANN) bzw. Sulfoxylsalvarsan + Ch. (BAERMANN).

Kalomel, Sublimat, Jod.

BARLOW fand, daß man in Honduras (Amerika) großes Vertrauen in Kalomel bei der M.-behandlung setzt. Vgl. S. 378 meine Warnung vor unvorsichtiger Anwendung von Kalomel 0,3.

In 100 Fällen, wo die Ch.-Wirkung versagte, wurde auch Sublimat (0,0075 g in physiologischer Kochsalzlösung) von BARLOW intravenös versucht. Zwar zeigte sich angeblich klinisch und mikroskopisch eine gewisse Einwirkung, die auch z. T. die Gameten betraf. Indes war das Gesamtresultat doch nicht sehr befriedigend, so daß auch BARLOW eine Kombinationstherapie von Ch. und Sublimat bei Ch.-Resistenz oder Ch.-Idiosynkrasie vorschlägt. ZWEIG und MATKO fanden während des Weltkrieges in Albanien Sublimat bei T., intravenös gegeben, nicht ohne Erfolg, während es bei Perniziosa versagte (ebenso nach LYONS [1915]). Vgl. CREMONESE (1918), der Sublimat. à 0,01g 10 Tage und nach 10 Tagen Pause erneut gibt, ferner ERBEN (1917), der Ch.- und Neosalvarsan mit Sublimat endovenös 0,03 kombiniert. Ich warne davor.

Jod. Gametenträgern gab in Palästina DAVID (1922) eine einzelne intramuskuläre Injektion von 0.2 (Jodine) 2 g Salol und 10 ccm Olivenöl. Nur selten wäre eine 2. Injektion nötig gewesen!! Bisher keine Bestätigung. Möglich, daß Ol. olivar. hierbei als „Reizkörper" günstig wirkte. Vgl. weiter unten. Die Kombination von Jod + Ch. gab nach CHEINISSE (1923) widersprechende Resultate.

C. Therapeutische Versuche mit Farbstoffen und unsicheren Mitteln.

1. Mit basischen Farbstoffen (Methylenblau, Neumethylenblau, Anilinblau, Azethylleukomethylenblau).

Methylenblau wurde von Ehrlich und Guttmann in die M.-Therapie eingeführt, in der Hoffnung, daß durch diesen Farbstoff die Pa. im Körper geschädigt würden. Sie gaben es in Dosen von 0,1 in Gelatinekapseln täglich 5—7mal. Die Ansichten über die Wirkung sind sehr verschieden.

Nach Kunst wirkt es gut bei T. in Fällen, wo Ch. nicht wirkt, weniger bei anderen Pa. Vgl. auch Iwanoff.

Atkinson brachte durch 2 g reines Methylenblau, dreimal täglich, 1 Woche hindurch gegeben, die Gameten der Perniziosa zum Schwinden, mußte es aber wegen Beschwerden des Patienten in Gestalt von Erbrechen und Magenkatarrh aussetzen.

Ruge (l. c.) schreibt ihm eine Wirkung bei Q. zu. Er scheint denselben Fall zu meinen, eine Q. triplicata, die ich früher beobachtete, den einzigen Fall, wo ich ein allmähliches Abklingen der Infektion als möglicherweise bedingt durch die energische Methylenblautherapie nicht ableugnen will. Celli will einmal durch prophylaktische Anwendung von Methylenblau einen Menschen trotz Überimpfung von 1—2 g Perniziosablut vor einem Anfalle bewahrt haben. Nach Thomson soll Methylenblau, bei einer Dosis von 60 cg pro die, die Zahl der Halbmonde herabmindern und auch morphologisch auf sie einwirken, was Boshowsky bestätigt. Craig sah nur bei T. und Q. eine Wirkung und nur nach längerer Verabreichung, in Dosen von 0,15—0,2 alle 2 Stunden. Nocht und Werner betrachten die antiparasitäre Wirkung jedenfalls als geringer als die des Ch. Vgl. auch Nocht und M. Mayer.

Andere Autoren, wie Grawitz, hatten überhaupt keine Erfolge mit Methylenblau.

Verf. prüfte, einem Ersuchen Ehrlich's entsprechend, schon 1897 Methylenblau medicinale, Neumethylenblau und Azetylleukomethylenblau in je drei Fällen von Perniziosa, T. und Q. bei Anwendung von Einzeldosen von 0,1—0,3 g und von Tagesdosen von 0,9 steigend bis 2,0 g. Er bemerkte bei sorgsamstem mikroskopischen Verfolg der Behandlung nicht den geringsten Einfluß auf die Pa. Länger als 3 Tage haben es wegen der unangenehmen Nebenwirkungen wenige ausgehalten. Allerdings wurden nur Fälle von Neuerkrankung, also ohne geringste Neigung zur Spontanheilung, ausgesucht.

Diese auf vorheriger Blutuntersuchung beruhende kritische Auswahl der Fälle ist bei Versuchen mit Methylenblau früher vielfach nicht geübt worden, auch vielfach bei anderen Ersatzmitteln nicht.

Auch darf nicht vergessen werden, daß ein seit Wochen und Monaten leidender Malariker, der unter ärmlichsten Verhältnissen lebt, nach der Überführung ins Krankenhaus plötzlich eine bis dahin nicht vorhandene Neigung zur Spontanheilung zeigen kann, die unter Umständen ganz mit Unrecht einer etwaigen Methylenblautherapie zugeschrieben wird. Die bessere Verpflegung kann da unter Umständen dieselbe therapeutische Wirkung haben wie einige Gramm Ch. Gegen Schizonten ist daher meines Erachtens Methylenblau wirkungslos. Die Möglichkeit einer Einwirkung auf gewisse Formen der Gameten soll nicht abgestritten werden. Es käme seine Anwendung daher vielleicht in gewissen Fällen in Frage, nachdem alle anderen Mittel, Luftveränderung und Kombination von Ch., Eisen und Arsentherapie auch versagt haben. Vgl. auch M. Mayer und Simons (l. c.).

Zweifellos färben sich, wie man besonders bei *Plasmodium vivax* sehen kann, die Gameten im Präparat des hängenden Tropfens fast sofort bei Methylenblausazutz. Die endoglobulären Pa. färben sich erst sekundär, nach dem Absterben der r. Bl. Im Blute des lebenden Menschen konnte ich selbst bei der zum Teil intramuskulär, zum Teil per os erfolgten enormen Gabe von

2,5 g Methylenblau pro die weder Blaufärbung der endoglobulären Schizonten noch der Gameten erzielen. In der großen Mehrzahl der Fälle tritt nach Methylenblau bald große Übelkeit, Neigung zu Erbrechen und Strangurie ein, welch letztere durch zerriebene Muskatnuß, einen halben Teelöffel voll, gemildert werden kann. Man wandte es daher auch subkutan an.

Interessanterweise fand MARKS bei Vogelmalaria Methylenblau ohne Wirkung, wenn intramuskulär angewandt, wirkungsvoll aber bei Verfütterung, indem in 50% der Fälle Infektion verhütet werden konnte.

Neuere Versuche vom Verf. mit Methylenblau 0,1 pro dosi, 0,6 pro die 8 Tage gegeben, besonders in 2 Fällen von hartnäckiger M. perniciosa blieben wieder resultatlos.

Der Urin färbt sich nach Methylenblau erst grünlich und dann blau; man muß deshalb vorher die Patienten darauf aufmerksam machen. Schon dieses bewirkt manchmal einen großen Widerwillen gegen Methylenblau und nicht nur bei ungebildeten Bevölkerungsklassen. Die Neger betrachteten ihren blauen Urin zuweilen mit Entsetzen und den Arzt als bösen Zauberer. PANSE sah auch bei Methylenblau Auslösung eines Schwarzwasserfieberanfalles.

NOCHT empfiehlt bei hartnäckiger Q., die weder auf Ch. wie auf Salvarsan befriedigend reagiert, Methylenblau täglich 1 g nach dem Chininschema, evtl. unter Kombination von Neosalvarsan mit Methylenblau. Vgl. auch APPEL (1917), der aber viel zu wenig Methylenblau gab. Ich muß auch MARTIN MAYER (1919) gegenüber an meiner Skepsis festhalten, da es sich bei den betr. Kranken um ein geschwächtes Individuum handelte, wo der Komfort des Hospitals zur Heilung beitragen mußte. Auch REITLER (1920) mußte Methylenblau mit Ch. kombinieren.

Methylenblau-Silber, ein kolloidales Präparat mit 24% Silber, genannt Argochrom. KOTHNY (Klin.-therap. Wochenschr. 1914, N. 20, S. 580) will damit in einem Fall von ch.-resistenter T. nach 3maliger intravenöser Injektion von 0,1 g dauernd M. haben verschwinden sehen.

Anilinblau. IWANOFF erzielte in 7 von 15 Fällen von Perniziosa und in 15 von 20 T.-Fällen mit Anilinblau Heilung, also in 50 bzw. 75%, bei dreimal täglich Dosen von 0,1—0,4 g! Nun, mit Ch. haben wir bei richtiger Therapie von Beginn an nahezu 100% Heilungen.

Trypanblau, in Dosen von 20—40 ccm einer 1%igen Lösung subkutan injiziert, war nach GROS (1919) ebenfalls ohne Erfolg.

Ekain. Ein Anilinfarbstoff von bisher unbekannter Zusammensetzung, der bei Rinderpiroplasmose in Deutschland tatsächlich gut wirken soll (empirische Mitteilungen von Laien), soll auch bei M. helfen. Fabrikant: Bakteriol. Institut Dr. KIRSTEIN, Berlin, Wilhelmstr. 128. Eigene Erfahrungen liegen noch nicht vor.

Bayer 205, das bei Trypanosomenerkrankungen z. T. glänzende Erfolge zeigte, ist nach Erfahrungen der Hamburger Schule und von Verf. bei M. wirkungslos.

2) Mit photodynamischen Farbstoffen (im Sinne TAPPEINER's).

Methylphosphin und Dimethylphosphin zeigten bei Tagesdosen von 1—1,2 g nur vorübergehende Wirkung (TAPPEINER).

Fluoreszein-Kalium oder Uranin wurde von Verf. ohne Kenntnis der Versuche TAPPEINER's mit Eosin und verwandten Farbstoffen bei T., Q. und Perniziosa-Neuerkrankungen (auch bei Trypanosomiasis des Menschen und der Tiere) in Dosen von 90—120 ccm einer 5%igen Lösung pro die versucht, in der Hoffnung, durch die enorme Fluoreszenz auf die freien Merozoiten einzuwirken. Nach Kenntnis der Arbeiten TAPPEINER's wurden die Kranken auch dem Sonnenlicht ausgesetzt, um Sensibilisierung zu erzielen.

Die Schizonten schienen zwar manchmal am Rande der Plasmaleiber ein leicht gefranstes Aussehen zu gewinnen, klinische Wirkung war aber nicht zu spüren.

Durch Kombination von Ch. 1,0 und subkutaner Injektion von Fluoreszin-Natrium (MERCK) und Eosinlösung 0,01—0,06 g will RUSZNYAK (1920) in ch.-resistenten Fällen scheinbar eine Entfieberung erzielt haben. Vgl. dort auch weitere Literatur. Weitere Prüfungen wären erwünscht.

Argoflavin in größeren Dosen, soll nach P. NEUMANN (1923), vgl. Literatur Kap. XXIX, in einem Falle Ch.-Resistenz gebrochen haben.

3) Mit ganz unsicheren Heilmitteln.

Ich zähle hier nur des literarischen Interesses halber auf,

Phenokoll, pro dosi 0,15—0,2, pro die bis 1,0, mehrere Tage hintereinander, mehrfach empfohlen. Das Phenokoll hat bekanntlich enge Beziehungen zum Phenazetin und an Stelle des Radikals Azetyl $COCH_3$ die Gruppe $COCH_2NH_2$.

Verf. hat im ganzen in je 5 Fällen von mikroskopisch gut verfolgter T. wie Q. und Perniziosa, bei denen Neigung zur Spontanheilung ausgeschlossen war, Phenokoll erprobt, in Dosen von 3 bis 4mal täglich 1,0, aber gänzlich wirkungslos gefunden.

Salizylsäure bzw. Natr. salicylic. soll in Dosen von 2—3 g pro die in hartnäckigen Fällen wirken können. Die reiche Erzeugung von Schweiß scheint wohl dabei einen Einfluß zu haben. Aspirin wäre für letztere Zwecke besser.

Kennard will mit einem Präparat „Jodium salicilate" in kleinen Dosen in 3 Fällen Erfolg gehabt haben, wo Ch. vollkommen versagte.

Bismut und Antimon: Stibenyl, ein Antimonpräparat, welches mir bei Bilharzia (endovenös) glänzende Dienste leistete, alle 3 Tage 0,1, 0,2, 0,3 in Aq. dest. 5,0, versagte bei M. Trepol (ein Bismut-Antimonpräparat in Verbindung mit Natrium und Kalium war nach Conseil und Gérard [1922] auch unsicher in der Wirkung, Tartarus stibiatus auch nach Biedl (Wien. klin. Woch. 1917, 14—17), unwirksam nach Stephens, Jorke, Blacklock, Macfie und Cooper (1917), Martin Mayer, Ziemann. Nur wenige wie Patrick (1917) berichten von Erfolgen!!! Literatur über Antimon bei H. Schmidt (1922).

Mixtura Anarcotine Co., ein Antimon, Chinin, Salzsäure, Narkotin, Kampfertinktur, Aloetinktur, Capsicum und Chloroform in kleinsten Mengen enthaltende Tinktur war ebenfalls unbefriedigend, ebenso Alkaloide von Nectandra, Emetin, Disodoluargol, Splenox, Eusol und Natrium-Fluorid (vgl. Row bzw. Trop. Diseases Bull. 1918, N. 11, S. 297 und Rogers [1917]).

Kolloidales Silber (Kollargol, Elektrargol) war nach Ziemann und Löwenstein ohne jede Wirkung, während Argochrom 0,2, endovenös, kombiniert mit Ch. hydrochl. 1,0 nach Sprecher (1921) angeblich bei Perniziosa wirkte. Vgl. dort auch weitere Literatur.

Tinctura Eucalypti globuli, bei chronischen Infektionen in Tagesdosen von 2—4 Teelöffel. Es soll geholfen haben, wo Ch. nicht wirkte (??).

Pambotano (*Calliandria houstoni* Bentham), gewonnen aus der Rinde einer in Mexiko vorkommenden Leguminose, wurde in Form eines wässerigen oder alkoholischen Extraktes angewandt, und soll vielfach besser wirken als Ch. (??).

Calaya, ebenfalls eine Leguminose wie Pambotano, ist in Madagaskar angeblich mit gutem Erfolge angewandt. Verf. hat Calayatinktur, ein französisches Präparat, ohne den geringsten Erfolg versucht, auch bei 6mal täglicher Dosierung von 1 Eßlöffel. (Vgl. Schwarzwasserfieber.)

Vitex peduncularis, eine in den indischen Provinzen Bihar und Bengalen wachsende Pflanze, soll in Form 2%igen Infuses parasitizid wirken. Kosmos 1922, H. 5, Verlag Francke (Stuttgart).

Ficus ribes Reinward soll bei den Malayen als Fiebermittel in Gebrauch sein. Kohlbrugge verwandte es angeblich mit Vorteil in Form einer Abkochung von 20—30 g der Rinde, an 1 Tage getrunken. Des Interesses halber erwähne ich noch von angeblich indischen Fiebermitteln: Siounea, Neembark, Krat, Inderjao (alle ohne Wirkung. ! ! !)

Acidum picronitricum (Pikrinsäure). Surveyor will bei Verabfolgung von 0,1 g, pro die 2—3mal, in 22 Fällen ein völliges Verschwinden der Gameten aus dem Blute bemerkt haben. Bestätigung liegt noch nicht vor.

Harmalin. Ein Alkaloid aus dem Samen von Peganum harmala sollte ebenso gute Wirkung ausüben wie Ch. Nach Gum u. Marshall (1923) kein Erfolg.

Gentiopikrin, ein kristallinisches, bitter schmeckendes, farbloses, leicht in Wasser und verdünntem Alkohol lösliches, für Mensch und Tier unschädliches Glykosid aus der frischen Wurzel von Gentiana lutea. In der getrockneten Wurzel des Enzian zu 0,1% enthalten. Es soll abführend wirken und in Dosen von 1,50—2 g gegeben, die M.-Pa. vernichten. An der Westküste Korsikas wird ein Aufguß der Wurzel von den Eingeborenen als Fiebermittel verwandt. Hat keine Verbreitung gefunden.

Olea europaea. Blätter und Rinde des Ölbaumes, früher auch gegen M. verwandt, von Isawyer (Mercks Jahresbericht 1906 S. 207) an Stelle der Chinarinde empfohlen (???).

Tinctura helianthi, hergestellt aus den Blättern der Sonnenblume, mit denen sich in Rußland die M.-Kranken zudecken. In Tagesdosen von 1,0—20,0 und als Extrakt von 1,0 und 6,0 bei Kindern. Die Wirkung soll beinahe der des Ch. gleichen (???).

Frische Kolanüsse, die gleichfalls empfohlen wurden, fand MÜHLENS gänzlich wirkungslos (ebenso CREDÉ'sche Salbe).

Cassia beareana. Der Extrakt soll nach BEARE eine direkte Wirkung auf die M.-Pa. üben (??). (Vgl. auch unter Therapie bei Schwarzwasserfieber.)

Herba marrubii, in Europa, Asien und Nordamerika vorkommende Pflanze, enthält das Marrubiin, einen kristallisierten Bitterstoff. Eine Abkochung ist früher (vgl. MERCK's Jahresbericht 1915) auch gegen M. empfohlen worden (???).

Bezüglich des Phlorhizin, Sabbattin, Saligenin, Salicin usw. vgl. E. MERCK's Jahresbericht, Dezember 1923, Darmstadt. Wirkung völlig unsicher.

D. Versuche mit Serum-, Organ-, Ferment- und Lichttherapie.

1) Serumtherapie.

Bereits CELLI und SANTORI versuchten die Inkubationszeit der M. durch die Behandlung mit Blutserum von immunen Tieren abzukürzen, indes ohne Erfolg, ebenso PH. KUHN die M. zu heilen durch Injektion von „Pferdesterbe-Serum". HOVORKA hatte damit keine irgendwie nennenswerten Resultate, und es ist davon völlig stille geworden.

FORD impfte Kaninchen mit undefibriniertem M.-Blut und spritzte dann das steril aufgefangene, defibrinierte Blut der Kaninchen den Malarikern (T.-Kranken) ein, derart, daß er entweder nur das defibrinierte Blut in natura injizierte bzw. das bei 47—53° C getrocknete Serum oder die ebenfalls getrockneten r. Bl. Das getrocknete Antitoxin (?) wurde in steriler Aufschwemmung injiziert, mit dem (sehr natürlichen) Resultate, daß die angeblich malaria-antitoxisch wirkenden r. Bl. der weißen Kaninchen lokale Abszesse an den Injektionsstellen bedingten!! Um hämolytische Wirkungen des mit Menschenblut vorbehandelten Kaninchenblutes auf das Blut des zu behandelnden Malarikers zu vermeiden, wurden nur kleine Dosen „Antitoxin" injiziert, höchstens 1,5 g und auf 2mal verteilt. Die Erfolge (!!!) waren recht anfechtbar. (V.)

Andere wandten auch das Serum mit Ch. vorbehandelter Tiere an, natürlich ebenfalls mit brillantem Erfolg!!

Bei akuten M.-Anfällen waren nach SEYFARTH (1920) Kap. XIV auch Injektionen von 5 bis 15 ccm inaktivierten Rekonvaleszenten-Serums ohne Wirkung. (Indes soll bei M. comatosa Serum + Chinin [also nicht Serum allein] ausgezeichnete Erfolge bedingt haben.) SERIOLI (1920) und SCHINNERT (1917) sahen aber von wiederholter Injektion von Eigenserum Besserung des Allgemeinbefindens.

In Summa: **Mit der Serumtherapie ist es bisher nichts.** Weiterhin vgl. unten unter „Reizkörpertherapie".

2) Organtherapie

mit Milz- und Knochenmarkpräparaten vgl. bei Therapie der chronischen Malaria.

3) Fermenttherapie.

LAMBALLE empfahl auch die angeblich ganz unschädliche Injektion von Trypsin, nach dem Vorschlage von BEARD und im Hinblick auf die Untersuchungen ABDERHALDEN's, ferner Amylopsin (in Ampullen von 1 ccm verdünnt 1:5 mit H_2O), da in Gegenwart dieser Fermente die M.-Pa. nicht gedeihen könnten. Überhaupt wäre bei M. das Schwinden akuter Erscheinungen auf das Wirken von Schutzfermenten zurückzuführen. Indes darf nicht vergessen werden, daß es sich bei LAMBALLE um Rezidive handelte, deren Behandlung mit Ch. schon vor der Behandlung mit Trypsin begonnen hatte.

FRETZ hatte mit dieser Behandlung jedenfalls keinen Erfolg. Jetzt scheint es auch davon still geworden zu sein. Vgl. auch ROW.

4) Versuche einer Lichttherapie bei Malaria, (!) (vgl. auch unter Provokationsmethoden).

Nach dem Amerikaner KING könne die Sporulation der M.-Pa. nicht im Dunkeln stattfinden sondern nur im Licht, besonders in rotem Licht. Man möge daher die Patienten im Dunkeln behandeln oder im Raum mit violettem Licht. Beweise werden aber nicht gegeben.

Wir hatten KING's Theorie schon früher gestreift bei der Tatsache, daß allerdings die Fieberparoxysmen bei allen Fiebern in der überwiegenden Mehrzahl in die helle Tageszeit fielen, hatten dabei auch aber eine andere Erklärung als KING gegeben. Nach KING wären auch die Neger immun gegen die M. wegen ihrer dunklen Haut, welche das Licht hindern soll, die die Sporulation begünstigende Aktion auszuüben (?!). Nun, auch die Neger zeigen prachtvolle Sporulation in ihrem Blute. Man bedenke ferner, daß gerade in den schlimmsten M.-Ländern die Europäer sich stärker durch Sonnenschirme, Tropenhelme, Kleidung usw. gegen die Sonne zu schützen pflegen als die oft wenig bekleideten Neger und doch erkranken.

Wenn ferner KING sagt, die M. nähme in der sonnenlosen Regenzeit ab, so trifft das für die Tropen und wohl auch für die meisten anderen M.-Länder durchaus nicht zu. Nach KING übten sodann diejenigen Medikamente, welche mit Erfolg gegen M. gebraucht würden, wie Methylenblau (!), eine Wirkung, indem sie die roten Strahlen im Blute resorbierten. Andere Mittel, wie das Ch., würden nach KING Fluoreszenz des Blutes bewirken und dadurch die violetten Strahlen im Blutspektrum in der Wirkung verstärken. (Vgl. m. völlig negativ verlaufenden Versuche mit dem fabelhaft fluoreszierenden Uranin S. 373).

REITLER (1922) empfahl Ch.-Dosen à 1 g zur fieberlosen Zeit mit intensiver anschließender Sonnenbestrahlung und will damit gegenüber Fällen ohne Bestrahlung gute Erfolge gesehen haben. Vgl. auch SPANUTH (1920).

X-Strahlen und die Protozoen. In diesem Zusammenhange seien aus wissenschaftlichem Interesse einige Versuche SCHAUDINN's erwähnt mit Durchleuchtung von Rhizopoden, Sporozoen, Flagellaten und Infusorien durch Röntgenstrahlen, nachdem bereits LOPRIORE den Einfluß dieser Strahlen auf Zellen höherer Pflanzen, z. B. *Vallisneria spiralis* beschrieben hatte.

Zellschmarotzer wie *Coccidium schneideri* BÜTSCHLI und *Adelea ovata* SCHNEIDER wurden im Darm des *Lithobius forficatus* (Tausendfuß) trotz 14 h Exponierung nicht beeinflußt, auch nicht der in den r. Bl. schmarotzende *Karyolysus lacertarum* LABBÉ. Man wird keinen Malariker 14 h Röntgenstrahlen exponieren können, wie es SCHAUDINN mit seinen Versuchsobjekten getan.

Vgl. ferner die theoretisch interessanten, aber für die M. noch nicht nutzbaren Untersuchungen von HALBERSTÄDTER und SIMONS. Auch CORDIER (1920) verließ sich lieber auf Ch. und Salvarsan.

PAIS (1923) wollte durch kleinste Dosen von X-Strahlen lediglich eine Reizwirkung auf das hämatopoetische System ausüben und damit eine Mobilisierung von Abwehr- und Immunkörpern.

Über die Behandlung von Milztumor durch Röntgen- und Radiumstrahlen vgl. nächstes Kapitel.

5) Weitere Ausblicke in der spezifischen Malariatherapie.

eröffnen sich vielleicht, außer durch weiteren Ausbau der Ch.- und Arsenchemie, durch Anregungen TRAUBE's.

Derselbe betrachtet das Blutplasma als ein gemischtes kolloidales System und weist darauf hin, daß in dem gesunden Blut, wie auch in den Krankheitsprodukten des pathologischen Blutes, sowohl kationische wie anionische Alkaloide enthalten sind. Auch die Protozoen und Bazillen verhielten sich im elektrischen Felde, je nachdem sie nach der Kathode oder Anode wanderten, mehr kationisch oder anionisch. Je nachdem müßten in erster Linie auch bei kationischen Mikroben anionische Arzneimittel und bei anionischen Mikroben kationische Arzneimittel in Betracht kommen. So wanderten z. B. die Trypanosomen nach der Kathode. Dementsprechend werden in erster Linie das anionische Atoxyl und der saure Farbstoff Trypanrot als wirkungsvoll bezeichnet. Die Spirochaeta pallida wandert überhaupt nicht, und deshalb kämen sowohl anionische (Jod, Quecksilber) wie kationische (Salvarsan) Arzneimittel in Betracht. TRAUBE fordert, daß dieser elektrisch-physikalische Dualismus bewußt, und nicht nur gelegentlich auf Grund der Empirie, beachtet würde.

Auch die erhebliche Verstärkung der Wirkung von Alkaloiden, die man nach TRAUBE durch Zusatz geringer Mengen Na_2CO_3 erreichen könne, müßte therapeutisch weiter untersucht werden.

Setzt man nach TRAUBE in verdünnte Chinin-chlorhydrat-Lösung Kaulquappen ein, so können diese bei geeigneter Konzentration der Lösung viele h munter umherschwimmen. Fügt man aber alsdann nur die kleinste Menge Na_2CO_3 hinzu (zuweilen nur ein Fünfzigstel oder noch weniger der Alkaloidsalzmengen), so liegen die Tierchen in wenigen Minuten in den letzten Zuckungen.

Über die Wirkung der Kombination von Ch. mit Alkali, vgl. auch L. MICHAELIS, Klin. Woch. 1920, V. 1, S. 321. SINTON (1923), konnte bei Kombination von Ch. mit Alkali (Natrium bicarbonicum und Natrium citricum) bei 43 Fällen von T. 72% Heilung erzielen, ohne Alkalizusatz bei den Kontrollpersonen nur in 60%. Vgl. auch HENRY (1923) u. ACTON (l. c.).

Weitere Untersuchungen wären wünschenswert, insbesondere auch darüber, ob Ch. hydrochlor., bzw. sulfuric., dem Ch. bihydrochlor. überlegen ist.

E. Die symptomatische Behandlung der akuten Malaria

bietet bei gewöhnlicher T. und Q., auch bei Perniziosa leichterer Art, keine Schwierigkeiten. Im Froststadium hüllt man den Kranken in eine Anzahl wollener Decken, gibt ihm heißen Tee mit Zitronen- oder Limonensaft, bzw. mit etwas Acid. citric. versetzt. Gegen Kopfschmerz dienen Eisblase oder in Ermangelung von Eis und LEITER'schen Röhren häufig zu wechselnde kühle Umschläge. Viel praktischer zur Schweißerzeugung als die namentlich in den Tropen äußerst lästigen, schweren wollenen Decken, sind die von mir immer aufs neue empfohlenen und schon erwähnten Heißluftbäder, nachdem man 1—1½ h vorher die therapeutische Ch.-Dosis gegeben.

Der Apparat besteht aus einem Drahtgestell von Gestalt einer Reifenbahre, der über den auf einer wasserdichten Unterlage im Bett liegenden entkleideten Patienten gestülpt wird. Durch übergelegte Decken wird möglichster Luftabschluß erzielt. Dann leitet man das eine Ende eines knieförmig gebogenen Ofenrohres unter den abgeschlossenen Raum der Reifenbahre und stellt unter das andere Ende des Ofenrohres eine kleine brennende Lampe. Die erwärmte Luft strömt durch das Ofenrohr nach dem Patienten zu, der in kurzem in stärksten Schweiß gerät. Durch Stellen der Flamme kann die Hitze gemindert werden. Starke Plethora und Blutandrang zum Kopf bilden Kontraindikation. Der Puls ist natürlich zu überwachen. Das Schwitzbad dauert durchschnittlich etwa 1 h.

Mit dem Verabfolgen von Aspirin, Phenazetin u. dergl. gegen Kopfschmerz sei man im allgemeinen zurückhaltend, da dadurch nur die Temperaturkurve gestört wird, und man sich, falls nicht ständige mikroskopische Kontrolle geübt wird, der Möglichkeit beraubt, das Fieber mit Ch. zur richtigen Zeit zu behandeln. Das Hitzestadium wird durch die Schwitzbäder abgekürzt. In schweren Fällen, wenn die Temp. selbst nach 12—18 h nicht heruntergehen will, gebe man kühle Bäder, guten Kräftezustand und Puls vorausgesetzt. HEIM will durch die von mir oben empfohlenen Heißluftbäder, in einigen Fällen sogar ohne gleichzeitige Anwendung von Ch., Unterdrückung von M.-Anfällen gesehen haben. Ich warne dringend davor, sich auf eine derartige Wirkung der Heißluftbäder ohne gleichzeitige Anwendung des Ch. zu verlassen.

Gegenanzeige für kühle Bäder bietet jede Nierenreizung. Schwache Patienten mit mäßigem Pulse erhalten kühle Abreibungen. Im Hitzestadium wirken kühlende Limonaden, vor allem Zitronenlimonade, in größeren Mengen genommen, äußerst wohltuend. Das Schweißstadium darf nicht unterdrückt werden, da es einen Akt der Selbstheilung des Organismus darstellt. Wenn das Schweißstadium vorüber ist, gebe man ein warmes bzw. lauwarmes Bad, welches den massenhaft auf der Körperoberfläche haftenden Schweiß entfernt, die Hautzirkulation dadurch verbessert und vor allem das subjektive Befinden hebt. Bereits die alten Ärzte verordneten mit Recht während der Fieber Abführmittel, besonders Kalomel und Rizinusöl, aus dem instinktiven, wie wir jetzt

wissen, berechtigten Gefühl, dadurch die Leber, die bei M. eine starke Anschoppung erfahren kann, zu entlasten und funktionsfähiger zu erhalten.

Jeder Praktiker in M.-Ländern weiß, daß Fälle von hohem Fieber, die bis dahin hartnäckig verliefen, sich oft viel leichter heilen lassen, wenn eine bis dahin bestehende hartnäckige Verstopfung gehoben wird. Man berücksichtige aber, daß, wenn Ch. gleichzeitig mit Kalomel oder einem anderen Abführmittel per os gegeben wird, die therapeutische Wirkung des Ch., das sowieso schon von der Leber zum Teil abgefangen und abgebaut wird, noch mehr beeinträchtigt werden kann. Verf. hat diesbezügliche Versuche angestellt und das erste Ch. nach einer Ch.-Gabe von 1,0 g das mit Kalomel 0,3 gleichzeitig per os gegeben war, mehrfach erst ½ h. später als gewöhnlich im Urin nachweisen können.

Ich muß also mit LAVERAN den Vorschlag GRALLS, besonders bei biliösen remittierenden Fiebern außer Ch. auch Vomitiva und Purgantia zu geben, durchaus ablehnen.

Sehr empfehlenswert sind daher bei allen Fiebern, mögen sie leicht oder schwer sein, die systematischen, morgens und abends wiederholten, mindestens aber einmal am Tage erfolgenden, je nach Erfordern hohen Einläufe mit warmer 0,85 % NaCl-Lösung. Im Hitzestadium kann man kühlere Einläufe machen und dadurch das subjektive Hitzegefühl zeitweise sehr herabmindern. Man hört oft den Einwurf von Kranken, daß sie seit 8 Tagen wegen Übelkeit, Erbrechen usw. nichts gegessen, daher auch nichts im Leibe hätten. Verf. empfiehlt diese systematisch während der akuten Infektion wiederholten Einläufe nicht nur wegen der Entleerung der Fäzes aus dem Darm, sondern auch, um die auf der Darmschleimhaut sich niederschlagenden hypothetischen Stoffwechselprodukte der Darmflora mit dem Darmschleim mechanisch wegzuspülen.

Bei Neigung zu Verstopfung und Anschoppungen von Milz und Leber seien kräftige Dosen Rizinusöl, Karlsbader Salz, Fruchtsalz empfohlen, aber nicht gleichzeitig mit dem Ch. Ich persönlich gebe in solchen Fällen, wenn, schon um die Leber zu entlasten, ein kräftiges Drastikum innerlich gegeben werden muß, das Ch. intramuskulär, um die Resorption desselben sicherzustellen.

Ich warne dabei vor Anwendung des Kalomels in höheren einmaligen Dosen, z. B. 0,3, bei Entkräfteten und Negern, da bei diesen zuweilen schon 0,3 g hochgradige Stomatitis erzeugen kann. Im Weltkriege ist das erneut bestätigt worden.

Unter allen Umständen verordne man Bettruhe, wenn nach klinischem und mikroskopischem Befunde der neue Anfall in einigen h zu erwarten ist.

Die Diät sei während der Dauer der Infektion eine leichte. Bezüglich der Frage der Verabreichung von Alkohol wird man von Fall zu Fall entscheiden.

Einen schweren Alkoholiker wird man nicht plötzlich zum unfreiwilligen Abstinenzler machen. Auch Leuten, die, ohne Trinker zu sein, an ein gewisses Maß täglichen Alkoholverbrauchs gewöhnt sind, wird man ein Glas Sekt oder Wein auf Ersuchen unbedenklich gestatten können und sie damit sehr erquicken.

Bei jedem Fall von Nierenreizung, die durch tägliche Urinuntersuchung auszuschließen ist, ist Alkohol in jeglicher Form natürlich untersagt. Am zweckmäßigsten wird man Alkohol, besonders in warmem Klima, wenn überhaupt, nur in geringem Grade geben, und, falls sich eine Stärkung der Herztätigkeit nötig erweist, die bekannten Herzmittel und Analeptika anwenden (Digalen, Digipuratum, Digipan usw.).

Bei schweren akuten Fiebern gibt man, bei genügender Herzkraft, falls das Hitzestadium sehr lange dauert, kühle Bäder und, wenn allzu bohrende, nicht zu ertragende Kopfschmerzen vorhanden, bei Mangel an Eis und sonst kräftiger Herztätigkeit ein Antipyretikum. Morphium, am besten 0,01 bis 0,02 subkutan gegeben, wirkt auf der Akme des Fiebers, namentlich bei einem schweren Erstlingsfieber, äußerst wohltuend zur Beruhigung. Nur

sage man dem Patienten nicht, um ihn nicht Morphium liebgewinnen zu lassen, daß man Morphium gegeben hat, sondern ein im allgemeinen beruhigendes Fiebermittel. Falls Ch. bei drohenden Symptomen gegeben werden mußte, läßt das Morphium die Ch.-Wirkungen auch nicht recht zum Bewußtsein kommen. Der Kranke bekommt dann weniger die besonders in den Tropen bei Erstlingsfiebern so verderbliche Ch.-Scheu. Auch Eukodal-Injektionen sind angebracht, bei aufgeregten Kranken Laudanon-Scopolamin.

Bei starken Schmerzen infolge akuten Milztumors gebe man Schröpfköpfe auf die Milzgegend oder hydropathische Umschläge. Häufig werden die Diarrhöen nicht genügend beachtet. Mancher Fall einer hartnäckigen tropischen M. ist dadurch zu erklären, daß Ch. per os trotz bestehender Diarrhöe weiter gegeben wurde. Wenn man nicht Ch. intramuskulär oder intravenös einspritzen will, muß man durch Tannineinläufe 7,5/1000 oder Bismutklistiere die zu schnelle Ausscheidung des Ch. zu verhindern suchen. Bei choleriformen schweren Fiebern wird man auch symptomatisch verfahren, ebenso bei parenchymatösen Blutungen. Bei letzteren versuche man intravenöse Injektionen von NaCl. 5 ccm einer 10% Lösung, bzw. bei Magendarmblutungen Eskalin, Gelatine usw.). Bei den algiden Fiebern werden heiße Bäder empfohlen, denen man etwas Essig hinzufügt. Auch Duprey empfiehlt sie. Gleichzeitig ist der Körper kräftig zu reiben.

Ich warne aber davor bei jeder Herzschwäche. Abrami und Senevet (Lit. Kap. X u. XI) geben in solchen Fällen, bei denen es zu einer Minderung des arteriellen Tonus kommt (im Stadium algidum), intravenöse Injektionen von 1 Liter physiol. NaCl-Lösung mit 0,001 Adrenalin. (Vorsicht, da Adrenalin nicht selten sehr schlecht vertragen wird. Verf.)

Bei starker innerer Unruhe wirken, abgesehen von Morphium und Eukodal, Chloralhydrat oder Brompräparate sehr günstig. Empfehlenswert ist von letzteren in den Tropen wegen der relativen Leichtigkeit des Einnehmens und des angenehmen Geschmacks das brausende Bromsalz von Dr. Sandow bzw. Sedobrol. (Betr. Bromkali und Ch.-Wirkung vgl. S. 336.) Gegen Schlaflosigkeit wirken in leichten Fällen Sulfonal bzw. Veronal, Medinal, Adalin oder ähnliche Mittel zu 0,5 bis 1,0 g. Man sorge natürlich für Abwechslung in diesen Mitteln. Äußerst quälend und schwer zu beseitigen ist oft das **Erbrechen,** welches jede Nahrung, jede Flüssigkeit bzw. Medikament sofort wieder aus dem Körper entfernt.

Man empfahl dagegen einen Tropfen Tinctura Jodi auf ein Weinglas voll Wasser, was den meisten wegen des schlechten nachhaltigen Geschmacks größte Überwindung kostet, ferner Schlucken von Eisstückchen, geeisten Champagner und Senfpapier auf die Magengrube. **Das sicherste Mittel ist und bleibt das Chloroform.** Ich empfehle folgende Mischung: Chloroform 10,0, Gummi arabicum 10,0, Zucker 20,0 in einem Mörser zerrieben und versetzt mit Aquae ad 200,0, vor dem Gebrauche tüchtig umschütteln. Von der Mischung gibt man einen Teelöffel bis einen Eßlöffel voll in 1—2stündigen Pausen; 2—3mal wiederholen, bis Erfolg erzielt ist. In 90% der Fälle wird eine außerordentlich wohltätige Beruhigung empfunden, und oft tritt Schlaf ein, eine Wirkung des in Chloral umgewandelten Chloroforms. Diese Behandlung hat sich nunmehr an vielen Teilen der Westküste Afrikas eingeführt.

Wood (1921) empfahl bei Erbrechen 7—8 Minims (Engl. Gewicht) von Adrenalin hydrochlor.

In einem Falle akutester perniziöser M. bei einem schon über 20 Jahr in Kamerun befindlichen Schweden, der bis dahin, abgesehen von kleineren Fiebern, sich gesund gefühlt hatte, aber doch auch nicht „immun“ geworden war, kam es zu so furchtbarem, Tag und Nacht währendem, jeder Behandlung spottendem Erbrechen, daß ich mich zu der gewaltsamen Magenausspülung entschloß. Der schon halb in der Agone befindliche Patient wurde gerettet, nachdem geradezu unglaubliche Mengen zähesten Schleims zutage gefördert waren. Seitdem wurde dasselbe Verfahren schon häufiger mit bestem Erfolge angewandt, auch von Nocht.

Singultus kann äußerst quälend sein und tagelang die Kräfte des Kranken aufs äußerste erschöpfen, fast jeder Therapie widerstehend. Morphium, Novocain,

und Pantopon, sowie Senfteig auf die Magengrube bringen noch am ersten Linderung. Singultus ist meist ein Signum malum.

Gegen den von Verf. erwähnten sehr typischen trockenen und quälenden Malariahusten, der sich während der Anfälle der T. simpl. oft, der Perniziosa nicht selten findet, gibt man Dicodid in Tabl. (wirksamer als Codein oder Paracodin) oder subkutan Morphium. Bei pneumonischen und pleuritischen Erscheinungen der Malariker wird rein symptomatisch verfahren. Bei den furchtbaren Schmerzanfällen der M. cardialgica gebe man vor allem Pantopon (per os oder subkutan).

Bei starker Hyperämie des Gehirns mit Hirnreizungserscheinungen hat man früher durch Blutegel hinter den Warzenfortsätzen Blut entziehen lassen, was bei Besinnung befindliche Kranke nur beunruhigt. Durch Eis oder LEITER'sche Röhren auf den Kopf und durch Einpackungen der Extremitäten in warme Tücher, welche in heißes Essigwasser getaucht sind, muß eine Ableitung erstrebt werden.

Bei Verdacht auf Pa.-Anhäufung im Gehirn, bei gleichzeitig negativem Befunde im peripheren Blut, hat man auch schon, außer Rumpfbädern, Einatmung von 2—3 Tropfen Amylnitrit empfohlen, um nach Erweiterung der Hautgefäße die Pa. dem Ch. zugänglicher zu machen. Auch Versuch mit Phenocoll 0.5 sei empfohlen wegen Vasodilatation.

Selbstverständlich müssen delirierende oder bewußtlose Kranke stets unter Aufsicht bleiben, auch wenn die äußeren Verhältnisse die denkbar einfachsten sind, und die stärksten Anforderungen an die Pfleger gestellt werden. Eine Nacht entscheidet hierbei oft über ein Menschenleben. Bei den schweren tropischen Fiebern kann es zu plötzlichen Geistesstörungen und Tobsuchtsanfällen, Selbstmordversuchen usw. kommen. Bei Bewußtlosen ist sorgfältig auf die Entleerung der Harnblase zu achten.

Bei Sauerstoffhunger infolge von schwerer, akut eingetretener Anämie (bzw. Anaphylaxie) wirken länger fortgesetzte Inhalationen von komprimiertem Sauerstoff gut. Betr. Transfusionen vgl. Schwarzwasserfieber.

Bei den schweren Formen der Perniziosa, wo schnell tiefste Entkräftung eintritt und Nahrungsmittel per os nicht angenommen werden, rate ich dringend zu möglichst frühzeitiger künstlicher Ernährung mit Tropfklistieren, unter Benutzung der Mittel, welche die moderne Therapie und Industrie auch dem Arzte im Auslande an die Hand gibt.

Hier kommen vor allem die schon verdauten Eiweißpräparate in Frage, z. B. Riba, Plasmon, Somatose und andere. Bei Kranken mit Erhaltung des Bewußtseins, die Widerstand leisten, muß der Arzt seine ganze suggerierende Kraft aufwenden, um diese Behandlungsweise durchzuführen. Ein vorhergehendes Reinigungsklistier ist notwendig.

Man verordnet in schweren Fällen täglich mindestens 2 mal Ernährungsklistiere. Die Heilungsfähigkeit, Rekonvaleszenz und Resistenz gegen etwaige spätere Rezidive wird durch diese nicht dringend genug zu empfehlende, möglichst frühzeitig einsetzende künstliche Ernährung aufs günstigste beeinflußt. Wenn es aus äußeren Gründen nicht möglich ist, solche Ernährungsklistiere zu geben, kann man die künstlichen Nährpräparate in Form eines geeisten Getränks (Cocktails), versetzt mit Port- oder Rotwein, Zucker, einem Eigelb und etwas Bitterstoff, z. B. Tinctura Chinae comp. geben oder sich Beef-tea durch Mazeration oder Auspressen von Fleisch selber herstellen.

Nach dem Aufhören des Fiebers wird die Ch.-Nachbehandlung, wie schon erwähnt, fortgesetzt, der Kranke unter Blutkontrolle gehalten und während der nächsten Zeit von allen anstrengenden Arbeiten körperlicher und geistiger Art und Gelegenheiten zu Erkältung ferngehalten. Die Diät muß zunächst eine leichte bleiben.

Vor allem ist jede Störung des Darms zu meiden, um die Resorption des Ch. nicht zu gefährden.

Eine etwa einsetzende Neigung zu Verstopfung darf man nicht, wie so oft in den Tropen von Laien geschieht, durch immer steigende Dosen von Abführmitteln, besonders des so beliebten Fruchtsalzes, bekämpfen. Leichte, aber geregelte Bewegung, Reiten, Sport in mäßigen Grenzen, Gymnastik, Mäßigkeit im Essen und Trinken, Genuß von Früchten auf nüchternen Magen, muß die Obstipation beseitigen.

In vorgeschritteneren Fällen von Verstopfung verordne man Anwendung einer nicht zu schweren hölzernen Massierkugel, welche morgens und abends um die Nabelgegend gerollt wird oder vorsichtige Anwendung von Klistieren mit abgekochtem Salzwasser (1 Theelöffel NaCl auf 1 Liter Wasser). Die Entwöhnung kann durch allmähliches Herabgehen in der Menge der Irrigatorflüssigkeit erzielt werden.

Eins der ausgezeichnetsten milden und doch wirksamen Abführmittel, an das man sich vor allem nicht gewöhnt, erprobte ich in den Kissinger Pillen (Marke Boxberger). Abends 1—2 Pillen vor dem Schlafengehen zu nehmen. MENSE empfiehlt Podophyllin.

Urtikaria. Bei starker Malaria-Urtikaria gebe man endovenöse Injektionen von Afenil, langsam injizieren, etwa 5 ccm der Ampullenflüssigkeit ($CaCl_2$ enthaltend) bzw. Tabl. von Calcium chlorat. à 0,5 3 × tgl. 2. Ausgezeichnete Erfolge.

Sehr juckmildernd fand ich persönlich 10%ige Bromokollsalbe. Innerlich wäre ferner zu versuchen nach UNNA: Rp. Sol. Suprarenin ($^1/_{1000}$) 2,0—5,0, Sir. simpl. 20,0, Aq. dest. ad 100,0, stündlich einen Teelöffel, äußerlich ferner Schwefelbäder und lauwarme Duschen.

Bei Neuralgien versuche man Inhalation von Chlorylen.

F. Behandlung in der Rekonvaleszenz und bei chronischer Malaria.

Bei diesen Folgezuständen wird das Ch., entsprechend den schon früher erwähnten Grundsätzen, in bestimmten Zwischenräumen prophylaktisch gegeben, um Rückfälle zu vermeiden. Wir sahen aber schon, daß in verschleppten Fällen durch Ch. allein diese Wirkung nur zum Teil erzielt werden kann, und daß **eine sinnlose Steigerung der Ch.-Dosen den Kranken unter Umständen recht elend machen kann.** Man wird hier unter Berücksichtigung der Anamnese, Dauer der Krankheit, Kräftezustand, etwaiger Ch.-Resistenz, der Örtlichkeit und Häufung neuer Infektionsmöglichkeiten individualisierend vorgehen müssen. Alles kommt darauf an, den Organismus selbst in seiner Widerstandsfähigkeit zu heben, besonders auch die durch die M. bedingte Anämie zu beseitigen. Gerade in diesen Fällen wirkt die kombinierte Anwendung von Ch. und Arsen (siehe oben Arsen-Präparate) bzw. Ch., Arsen und Eisen ausgezeichnet.

Bei den larvierten Formen, z. B. Neuralgien des Quintus, steht Arsen schon seit langem in gutem Rufe. Als Präparate kommen bei chronischer M. neben den bereits erwähnten die bekannten Pillulae Blaudii bzw. Pillulae sanguinales KREWEL in Frage, etwa 3mal täglich 2 Pillen, ferner die verschiedenen Fabrikate des Liquor ferri-albuminati. Auch Hämatogen (HOMMEL) wirkt oft ausgezeichnet, bzw. das gewöhnliche Ferrum carbonicum saccharatum, z. B. 3mal täglich 0,1—0,5 als Pulver. Der Erfolg muß genau überwacht werden, damit nicht das Arsen oder Eisen durch schädliche Wirkungen auf den Magendarmkanal sogar verschlimmernd auf den Zustand wirkt.

Wir wissen neuerdings, daß scheinbar nur das dreiwertige Eisen nicht auch das fünfwertige blutbildend wirkt. Diese Annahme scheint auch den Behauptungen amerikanischer Autoren gegenüber, wonach nicht Eisen oder Eisenpräparate, sondern Vitamine in solchen Fällen zu verabfolgen seien, gerechtfertigt. (FRANZ MÜLLER: Die Förderung der Blutbildung durch Eisen und Arsen, Dtsch. med. Woch. 1922, N. 25.)

Recht gut wirkt auch oft Eisen-Elarson, nach CANTLIE auch das früher in England viel angewandte Fieberpulver, bestehend aus Arsenik, Opium und Kalomel.

Man wird natürlich mit diesen Maßnahmen bei schwachen anämischen Personen

und vor allem bei Schwarzwasserfieberkandidaten sehr vorsichtig sein müssen und streng individualisierend vorgehen.

LÉMOINE gab in einem Falle mit starken Fieberparoxysmen, die alle 7—8 Tage auftraten, und in denen trotz es aller Anwendung von Medikamenten zur Kachexie gekommen war, kalte Duschen von anfangs 10° C mit vollem Druck gegen die Beine und abgeschwächtem Druck auf Brust und Rücken, die später bis zu einer Minute Dauer verlängert wurden. Unter gleichzeitiger medikamentöser Ch.- und Arsenbehandlung erfolgte völlige Heilung.

Was in diesem Falle vorzüglich gewirkt, wäre bei Schwarzwasserkandidaten der helle Wahnsinn gewesen. Aufgabe des Arztes ist, es überhaupt gar nicht erst zur latenten M. kommen zu lassen.

Wir kommen darauf noch bei der Therapie des chronischen Milztumor zurück.

Radiothor-Injektionen von 100 E.S.E. versuchte P. LAZARUS (1922) bei sekundärer M.-Anämie, scheinbar ohne deutlichen Erfolg.

MUIR will bei chronischer M. durch Injektion einer Mischung von Terpentin, Kampfer, Kreosot und sterilisiertem Olivenöl in die Muskulatur des Latissimus dorsi oder der Gluteai eine günstige Beeinflussung durch lokale Reizung erzielt haben.

Es ist das nichts anderes als die jetzt so modern gewordene Reizkörpertherapie, die bei fast allen Infektionskrankheiten sich oft durch Anregung der Reaktionsfähigkeit als nützlich erwiesen hat. Nach der einen Ansicht soll dadurch der Gehalt an Komplement und Ambozeptoren gesteigert werden, wodurch die Parasitolyse beschleunigt würde.

Verf. glaubt in der Tat, bei Kombination von Ch. mit endovenösen Injektionen gewisser Eiweißpräparate, wie anfangs Caseosan (später wegen anaphylaktischer Erscheinungen verlassen) später Yatren-Casein, bei 4 Fällen chronischer M. mit Milztumor günstige Erfolge unter Verkleinerung des Milztumors gesehen zu haben, die bei 4 Kontrollfällen durch Ch. allein nicht erzielt wurden. Weitere Versuche wären nötig.

Natrium nucleinicum, ein leukozytosebedingendes Mittel in Dosen von 0,5 per injectionem, soll bei experimenteller M. von Paralytikern nach KOGERER günstig gewirkt haben.

Ich selber sah von Nucleogen per os in Verbindung mit Ch. bisher keinen Vorteil, glänzende Wirkung bei Anämie und Kachexie indes von

Blutübertragung (Transfusion)

intramuskulär bzw. endovenös; letztere besonders bei schweren Fällen. Nötig ist nur „Abstimmung" des Blutes des Gebers mit dem des Empfängers unter Prüfung, ob die betr. Sera nicht wechselseitig die r. Bl. des anderen Blutes hämolysieren oder agglutinieren. Man macht die Übertragung etwa 3—4 mal alle 8 Tage. 8—10 ccm Blut genügen. Natürlich muß der Blutspender völlig gesund sein und nicht selber latente M. haben. Weiteres unter „Therapie von Schwarzwasserfieber".

Auch KERAMOPOULOS (1922) sah nach wiederholten Bluttransfusionen nicht nur Blutregeneration, sondern auch Verschwinden der Ch.-Idiosynkrasie.

Bekanntlich kommt es bei chronischer M. und Kachexie oft zu außerordentlicher Schlafsucht, nicht ganz selten aber auch, bei nervös Veranlagten, zu Schlaflosigkeit, die die Genesung sehr hindert, und sich beim Tropenbewohner schon vor dem Auftreten akuter Fieber zeigen kann. Eine medikamentöse Behandlung durch Narkotika ist da sehr bedenklich, indem man den Teufel durch Beelzebub austreibt. V. verordnet in solchen Fällen in den Tropen kühle Vollbäder von Lufttemperatur statt der meist üblichen Duschen, die mehr exzitierend wirken, und abends vor dem Schlafengehen Einhüllen des nackten Körpers in ein feuchtes, ausgerungenes Laken, Verweilen in diesem Zustande bei geschlossenen Fenstern (kein Zug) während 20 Minuten. Dann Abtupfen, nicht Abreiben, und zur Nachtruhe ins Bett gehen.

Anämie und Kachexie muß durch sorgfältigste Hebung des allgemeinen Zustandes beeinflußt werden. (Astonin-Injektionen usw.) Gerade in Fällen von Kachexie wird auch die Tinctura Bacelli sehr gerühmt. Ich erinnere hier an die Einschränkungen, die wir an anderer Stelle an den Begriff der sogenannten „Malaria-Kachexie" geknüpft haben.

Versuche mit Organtherapie bei chronischer Malaria bzw. „sogenannter Kachexie“.

Die Organtherapie stürzte sich bei einer Krankheit, die zu so wichtigen Veränderungen der hämopoetischen Organe führt wie die M., natürlich auch bald auf die Verabreichung von Milz- und Knochenmarksubstanz, in der Hoffnung, auf diese Weise die hämopoetischen Funktionen zu heben. Wie in solchen Fällen fast immer, berichteten die ersten Untersucher auch gleich von Erfolgen. Man muß den bisherigen Versuchen sehr skeptisch gegenüberstehen, soweit es sich um Gaben per os handelte.

Carpenter verabreichte alle 2—3 h 0,3 g trockenen Milzextrakt, in schweren Fällen 0,6 (bzw. Lien siccat. pulv. [Merck] in Einzeldosen bis zu 0,75 g), außerdem 3mal täglich 1 Eßlöffel rotes Knochenmark. Einem Eßlöffel voll frischen Knochenmarks dürften etwa 2 g Medulla ossium rubra siccat. pulv. entsprechen.

Auch Rogers empfahl Knochenmarktabletten, ohne daß der Vorschlag weitere Nachahmung gefunden zu haben scheint. Critzmann gab rohe Milz und Knochenmark mit Eigelb vermischt, ebenso Pancot rohe Milz 50 g morgens nüchtern! Vgl. auch die günstigen Berichte Carnot's (1917) über Milzextrakt. In den Tropen ist diese Behandlung mit rohen Organen schon aus äußeren Gründen ausgeschlossen.

Bei den früher erwähnten umschriebenen Ödemen, Zeichen einer gewissen Störung der Gefäßwände, die entweder hauptsächlich die Schienbeine oder die Knöchelgegend oder auch andere Körperteile, besonders Vorderarme oder Hände treffen können, ohne daß Albuminurie vorhanden, verordne man neben einer allgemein kräftigenden Diät Massage und Eisenpräparate und beruhige den Kranken wegen der relativen Ungefährlichkeit des Zustandes.

Die Therapie des chronischen Malaria-Milztumors

hat mit zwei Möglichkeiten zu rechnen.

1. Die Milz ist, einem riesigen Blutschwamm vergleichbar, (neben dem Knochenmark) der Sitz zahlreicher Pa., besonders auch der Dauerformen, ferner vielleicht die Produktionsstätte hypothetischer Toxine.

2. Die Pa. selber sind zwar zurzeit oder überhaupt nicht mehr nachweisbar, indes schafft der Tumor durch seine Größe bzw. vorhandene Verwachsungen, Stieldrehungen usw. Gefahren, die operativ zu beseitigen sind. Wir sehen hierbei natürlich von den unter akuter M. erwähnten Milzrupturen ab, die ebenfalls operatives Eingreifen erfordern.

Therapie ad 1.

In ersterem Falle ist versucht worden, eine Verkleinerung der Milz durch hydrotherapeutische Maßnahmen (die obenerwähnten Schwitzbäder, kalte Duschen auf die Milzgegend, Anwendung des konstanten oder faradischen Stromes, Röntgenbehandlung, Massage (?) usw. zu erzielen, in der Hoffnung auf diese Weise die Pa. in die periphere Zirkulation zu bringen und dadurch der Ch.-Wirkung zugänglicher zu machen (vgl. auch unter Provokations-Methoden bei „Diagnose“.

Armbrust empfiehlt, etwa 1 h vor dem Anfall eine Halbpackung von 12—16° C mit kräftiger Frottierung, darauf eine Milzdusche von gleicher Temperatur und einer Minute Dauer. Ein derartiges Verfahren ist indes nur in Verbindung mit Ch. und in gewissen Fällen von chronischer M. unter persönlicher Leitung des Arztes zu empfehlen.

Die Hydrotherapie kann und darf meines Erachtens überhaupt nur in gut geleiteten Anstalten, die anfangs am besten 300—500 m über dem Meere liegen, bei chronisch M.-Kranken oder Kachektischen zur Anwendung gelangen, dann allerdings oft mit glänzendsten Resultaten, vorausgesetzt, daß die Hydrotherapie mit einer streng

individualisierenden, vorsichtig beginnenden und mit Ch.-Gaben verbundenen Behandlungsweise kombiniert wird. Höhenlagen verbessern die Aussichten der Behandlung. Vgl. weiter unten und Zangger (1920).

Nach Löwenstein (l. c.) soll auch Ch. vasokonstriktorisch auf die glatte Muskulatur der Milz wirken.

Elektro- und Mechanotherapie.

Während einige bei Behandlung eines Milztumors mit dem konstanten Strom Erfolg hatten, erwiesen sich Ross' faradische wie galvanische Ströme ohne jede Wirkung.

Eine etwaige Wirkung wird natürlich sehr von dem Alter des Milztumors abhängen. Ein festes, fibröses Gewebe wird nicht mehr auf den elektrischen Strom reagieren. Fravega will in einem Fall von M. auch mit Hochfrequenzströmen therapeutische Resultate erzielt haben. Ein einzelner Fall beweist gar nichts. Fabiani will bei latenter M. und palpabler, nicht druckempfindlicher Milz die Pa. durch vorsichtige Massage in die Zirkulation bringen. Er sah angeblich auch in einem Fall von frischer M., der nach Ch. fieberfrei geworden war, nach erfolgter Massage Pa. auftreten. Ich habe dies in 6 Fällen von Milztumor bei Knaben im Alter von etwa 8—12 Jahren, deren Blut zwar Mononukleose aber (bei Untersuchung im dicken Tropfen) keine Pa. zeigte, vor Kenntnis der Fabiani'schen Arbeit versucht, aber ohne Resultat.

Auf Grund eigener späterer Erfahrung von Milzruptur bei M. nach unbedeutender Gewalteinwirkung rate ich aufs allerdringendste von jeder Milzmassage ab.

Röntgen- und Radiotherapie.

Die gute Wirkung der Röntgenbehandlung bei Leukämie, durch die die Zahl der Leukozyten zurückgeht, und es zu einer Hypoplasie und Zellarmut des lymphoiden Gewebes und auch der Milzfollikel kommt, führte auch zur Anwendung der Röntgentherapie bei M. Jede Röntgentherapie ist eo ipso nicht angezeigt bei starkem Fieber und Verschlechterung des Allgemeinbefindens.

Will man überhaupt Röntgentherapie versuchen, muß man harte Röhren wählen, in etwa 30 cm Entfernung, um große, tiefe Wirkungen zu erzielen und die Röntgenstrahlen sehr genau dosieren. Namentlich im Anfange soll man sich vor zu großen Dosen hüten. Auch soll man im Anfange nicht über ein Drittel Erythemdose hinausgehen. Man wird ferner die Organe von drei Seiten, vorn, seitlich und rückwärts, nacheinander in größeren oder kleineren Zwischenräumen, aber ein und dieselbe Körperstelle nur nach 3—4wöchentlicher Pause, bestrahlen.

Die Urteile über die Resultate lauten verschieden.

Maragliano hatte in 3 Fällen ziemlich gute Erfolge durch Bestrahlung der Milz 20 Minuten nach dem Anfall, indem bei 2 Fällen von Quotidiana stufenweis auftretende Verminderung und Verkürzung der Anfälle auftrat, bei T. aber nicht. Nach Skinner und Carson ließen nach Röntgenbestrahlung der M.-Milz Schmerzen, Schwellung und Temperatur nach; die vorher ch.-resistenten Pa. schwanden! Auch Quénu sah Rückgang des Milztumors, und Pollitzer beobachtete nach einer Milzbestrahlung sogar direkt einen starken Anfall mit massenhaftem Pa.-Befunde im Blute. Der Anfall kam dann nicht wieder.

Mindestens ebenso wertvoll wie diese positiven sind aber auch die negativen Resultate eines so vorsichtigen Forschers wie Jancsò. Dieser bestrahlte bei einer Q. mit wenig Schizonten und viel Gameten 4 h vor dem dritten Anfall die Milzgegend und Umgebung während 1 h. Trotzdem kam der Anfall wie früher. Verwandt wurde eine Gundlachröhre mit 70 Volt und 6 Milliampère. Auch während 2 weiterer Anfälle kein Einfluß der Bestrahlung. Nach Ch. Heilung.

Bei einer Frau von 68 Jahren mit viel Perniziosaschizonten wurden am Ende des zweiten Anfalles 80 Minuten die Milz und 20 Minuten die Knochen der Extremitäten bestrahlt. Eine Wirkung

auf die Pa. trat nicht ein. Während des Fieberanfalles wieder Röntgenbestrahlung der Milz während 30 Minuten, der Extremitäten während 60 Minuten. Trotzdem im Blute zahlreiche Schizonten, junge und ältere, und viele Gameten. Sofortige Ch.-Therapie, da komatöser Zustand eintrat. In den An., die vom Blute der Kranken vor Beginn der Ch.- aber nach der Röntgenbehandlung gesogen hatten, entwickelten sich Oozysten von gewöhnlichem Aussehen.

DEMARCHI sah ebenfalls nicht die geringste Wirkung der Milzbestrahlung auf den Verlauf der Q.-, T.- und Perniziosainfektionen, auch nicht bezüglich der Rezidive.

Da es in den letzten Jahren immer stiller von der Röntgentherapie bei M. geworden zu sein scheint, müßten die Versuche höchstens von einer neuen Grundlage aus erneuert werden.

Einspritzungen in die Milzsubstanz

von Ch., Solutio Fowleri, Ergotin, Phenokoll und sterilisiertem Wasser sind ebenfalls behufs Milzverkleinerung vorgeschlagen worden. Schon MANNABERG machte mit Recht auf die großen Gefahren hierbei aufmerksam.

PARONA führte bei einem enormen, gelappten, inoperablen Milztumor, bei dem es schon zur Probelaparotomie gekommen war, relative Heilung herbei durch 2—3mal in der Woche erfolgende Injektionen von Jod (0,25 g Kalium jodatum und Guajakol aa 2,5 g, Glycerinum sterilisatum 25,0 g). Einige Italiener wie NANOTTI erprobten angeblich die Methode nach PARONA auch mit bestem Erfolge.

Therapie ad 2. (Splenektomie und Splenopexie.)

Meistens bildet sich mit dem Schwinden der M. der Milztumor zurück. In alten Fällen aber bleibt er, wie schon angedeutet, bestehen und kann schwere Erscheinungen bedingen, namentlich bei Drehungen des Milzstieles, bei Wandermilz, und kann durch Druck auf den Magen Erbrechen verursachen.

Neuerdings ist in solchen Fällen, wenn jede andere Therapie erfolglos blieb, die Entfernung der Milz empfohlen und ausgeführt worden (z. B. von TRICOMI, CARINI, SCHWARZ, NANOTTI), bzw. die Anheftung des Milzstiels (Splenopexie) von RYDYGIER (VIRCHOW's Jahresbericht 1896). Ist es zu Verwachsungen am oberen Pol gekommen, lassen sich diese meist nur sehr schwer lösen. Schonung erfordert dabei besonders die Cauda pancreatis. Die Sterblichkeit ist nach FÉVRIER auf 17—18 % herabgegangen, KOPYLOW hatte 23 % Mortalität. Natürlich ist die Indikation abhängig von dem Kräftezustande des Patienten, dem Grade der Schmerzen, den sozialen Verhältnissen des Kranken. Ein auf der Hände Arbeit angewiesener Arbeiter mit riesigem Milztumor ist eben arbeitsunfähig und bietet die Indikation zur Operation. Aszites mit Leberveränderungen, Herzschwäche, unlösliche Verwachsungen, bieten Gegenanzeigen, ebenso hochgradige Anämie.

Man kann den günstigen Erfolg der Milzexstirpation, der zweifellos in manchem Falle bei „Malariakachexie“ erzielt worden ist, damit erklären, daß, ganz abgesehen von der Entfernung eines ev. Verstecks der Malariapa., auch eine Bildungsstätte von Toxinen entfernt ist. Bekanntlich wird Herausnahme der gesunden Milz ohne Schaden ertragen (TOMELLINI).

Leider können trotz der Splenektomie die Operierten an neuen M.-Anfällen erkranken. 3 der 17 splenektomierten Patienten TRICOMI's bekamen einige Monate nach der Operation deutliche M.-Anfälle, während REMEDI in 6 von 7 Fällen keine Rezidive mehr sah; der 7. Fall starb infolge einer Nachblutung. ROSATI beobachtete einmal schon nach 1 Monat starkes Rezidiv mit gleichzeitiger Leberschwellung (empfiehlt aber doch die Operation bei chronischer M. wegen ihrer günstigen Wirkung auf Hb und r. Bl.). CENTAROWSKI beobachtete Ähnliches, auch GAIDE (1916) und JIMENEZ mit PITTALUGA (1921), da die Parasiten sich auch in anderen Organen aufhalten. DEGORCE sah 1mal sogar schon 15 Tage nach der Operation ein schweres M.-Rezidiv mit erheblicher Ch.-Resistenz. Bezüglich der Geschichte der Splenektomie vgl. BARGELLINI, ferner SANTE SOLIERI.

Zusammenfassend können wir sagen, daß die Splenektomie bzw. Splenopexie zwar angezeigt sein kann, wenn die Milz ein Produktionsort toxischer Stoffe geworden ist, nachdem andere Behandlung versagte, ferner, wenn durch Wandern der Milz bzw. Stieldrehung unerträgliche Beschwerden entstanden sind, daß wir aber niemals mit einiger Sicherheit durch Entfernung der Milz auch die Pa. entfernen können.

Behandlung der Leberschwellung.

Kohlbrugge (1898) empfiehlt gegen die Vergrößerung bzw. Verhärtung der M.-Leber nicht nur die bekannten Mittel Kalomel, Karlsbader-, Marienbader-, Kissinger-, Vichy-Salz, Jodkali, sondern vor allem die Toemoe-Lawak-Knollen von *Curcuma Zerumbet* Roxb. Am besten wirkt innerlich der aus den Knollen frisch ausgepreßte Saft, weniger gut das Dekokt. Außerdem empfiehlt Kohlbrugge Verbindung tiefer Atemzüge des Patienten, welche viel Blut aus der Leber zum Herzen führen müssen, mit gleichzeitigem Druck auf den Bauch. Gerade bei Lebervergrößerung ist die Diät besonders milde und einfach zu gestalten. Alkohol in jeder Form aufs strengste zu verbieten, leichte Bewegung, wie nicht anstrengendes Reiten, aber zu empfehlen. Dem geschwächten Magen des Tropenbewohners werden oft so wie so schon zu viel scharfe Gewürze zugeführt. Besonders in englischen Kolonien wird mit scharfen Tunken ein direkter Mißbrauch getrieben. Der möglichst reichliche Genuß frischer Gemüse und Früchte ist dagegen dringend zu empfehlen.

Klimatotherapie bei chronischer Malaria.

Jeder Fall von sogenannter „Malariakachexie", der der üblichen Therapie trotzt, bedarf, wenn es sich um Weiße handelt, selbstverständlich der sofortigen Sendung in m.-freies Gebiet, ebenso jeder Fall mit ausgesprochener Ch.-Idiosynkrasie und bleibender Disposition zu Schwarzwasserfieber.

Bei gewöhnlicher chronischer M., ebenso bei Schw.-Kandidaten, bei denen noch kein gehäuftes Auftreten schwerer Schw. zu bemerken war, wird erst noch ein letzter Versuch mit Klimaveränderung in der Nähe zu machen sein. Wir können diesen Versuch dann um so unbedenklicher wagen, wenn das Blutbild die schon früher geschilderten Anzeichen einer beginnenden Regeneration zeigt.

Es ist eine unbestreitbare Tatsache, daß Malariker, deren Fieber hartnäckig jeder Behandlung bis dahin getrotzt hat, bei Veränderung des Wohnortes oft erstaunlich schnell zur Rekonvaleszenz kommen, mag auch der neue Wohnort unter Umständen ebenfalls ein Malariaort sein.

In den Tropen schafft oft eine Seereise von 10—14tägiger Dauer bei guter Verpflegung, sonstigem Komfort und energischer Ch.-Therapie die günstigsten Bedingungen, nachdem vorher jede Therapie ohne Erfolg gewesen war.

Sanatorien im Gebirge und an der See.

Nach R. Koch's ersten Mitteilungen über die M. wären die Heilstätten in den Gebirgen in ihrem Werte zweifelhaft, da es Tatsache wäre, daß Malariker dort ebenso ihre Rezidive bekommen könnten wie in dem Malarialande selber.

Gewiß, die Pa. werden in der neuen Umgebung nicht direkt geändert, wohl aber wird die Widerstandsfähigkeit des Körpers gestärkt und damit die Neigung zur Spontanheilung befördert. Vor allem werden Nervosität und Blutarmut günstig durch Gebirgsheilstätten beeinflußt. Da erfahrungsgemäß in der ersten Zeit des Gebirgsaufenthaltes öfter M.-Rezidive erfolgen können, muß auch im Gebirge die Ch.-Nachbehandlung fortgesetzt werden. Die Lebensbedingungen können sonst für die Pa. nach stattgehabter Akklimatisation des Organismus wieder günstiger werden, und es genügt dann vielleicht eine an-

strengendere Bergpartie, um entweder durch verstärkten Blutdruck (vermehrte Herzarbeit und Muskeltätigkeit) oder durch Insolation das Blut aus den inneren Organen zur Peripherie strömen zu lassen, damit aber auch die Pa. Die Folge ist oft ein bald folgender Fieberanfall.

Erstaunlich ist, wie trotzdem, besonders nach dem Überstehen weniger Fieber, sich der Appetit häufig in kurzer Zeit regt.

Die Heilstätten liegen zweckmäßigerweise durchschnittlich nicht höher als 1000 m, da der durch Fieber geschwächte Bewohner der m.-infizierten Ebene die Temp.-unterschiede in größeren Höhenlagen meist unangenehm empfindet. Liegt die betreffende Höhenlage in der Nebelzone, die die Berge oft in der Höhe von 800—1000 m umlagert, lege man die Sanatorien unter oder noch besser über dieser Nebelzone an. Je trockener das betreffende Klima ist, desto besser ist es für Rekonvaleszenten geeignet.

Sehr empfehlenswert ist das Vorgehen der Holländer in Niederländisch-Indien, welche in der Nähe von Batavia als Sanatorium das 265 m hohe Buitenzorg, das 601 m hohe Sukabumi und das 1078 m hohe Sindanglaja wählten, so daß jede Dosierung und Steigerung in der Höhe des Aufenthalts gewählt werden kann. Außerdem besteht in Ost-Java in Tosari ein Sanatorium in etwa 6000 Fuß Höhe, in Poespo in etwa 2000 Fuß Höhe. Es gibt so hartnäckige M.-Fieber, daß sie erst in Höhen von ungefähr 6000 Fuß über dem Meere zur Heilung gelangen, sachgemäße Behandlung vorausgesetzt. Verf. kannte 2 Damen, die an der Nordseeküste (Jadebusen) an T. simplex erkrankten, wegen deren sie jedes Jahr monatelang im Hochgebirge der Schweiz weilen mußten, um dann monatelang einigermaßen von Rezidiven befreit zu sein. Es war dies, bis sie eine energische Ch.-Kur von Verf. verordnet bekamen.

Kohlbrugge sah in Tosari bis auf 3 % sämtliche Fieberanfälle, auch die hartnäckigsten und unregelmäßig verlaufenden, bei Vermeiden körperlicher Anstrengungen und Erkältungen in Heilung übergehen.

K. stellte nach Bergpartien so oft Rückfälle fest, ferner nach kalten Übergießungen, daß er diese Beobachtung direkt als Diagnostikum bei zweifelhafter M. gebrauchte. Er ging dabei von der ganz richtigen Vorstellung aus, daß im allgemeinen ein akuter Fieberanfall weniger schädlich wirkt wie ein chronisches bzw. latentes Fieber. Selbstverständlich darf man solch heroische Mittel nur mit größter Vorsicht und nie bei Schwarzwasserfieberkandidaten anwenden. Außerdem ist die Feststellung der Mononukleose doch noch einfacher.

Gute Erfolge kann man bei hartnäckigen Fiebern durch mehrfachen Klimawechsel der Patienten zwischen höher und niedriger gelegenen Gebirgsstationen erzielen. Kommt nämlich ein Patient aus dem Hochgebirge, in dem sich die Pa. gerade an das veränderte barometrische Verhalten gewöhnt haben, plötzlich wieder in eine niedriger gelegene Gegend, so bedeutet das eine neue Schädigung der Entwicklungsbedingungen der Pa. Indem man, je nach Erfordern, dies Verfahren auch wiederholt, kann man bei individualisierender Behandlung die für jeden Kranken passende Höhenlage ausfindig machen und die Keime bei gleichzeitiger Ch.-Kur allmählich abtöten. Appel (Lit. Kap. X bez. XI empfiehlt Gebirgsklima mit möglichst beständigem Luftdruck.

Wir wissen jetzt, daß das Höhenklima tatsächlich einen mächtigen Anreiz zur Blutneubildung gibt, was wir nach wenigen Tagen des Verbleibens im neuen Medium schon aus dem Auftreten von Normoblasten im peripheren Blute ersehen können. Es handelt sich hierbei tatsächlich um Blutveränderungen, die man nicht auf die Eindickung des Blutes und Wasserverlust zurückführen kann, oder durch Fehlerquellen infolge veränderten barometrischen Druckes auf die deckende Platte des Blutkörperzählapparates zu erklären hat.

Allerdings wären weitere systematische Untersuchungen auch im tropischen Höhenklima notwendig.

Verf. fand bei 10 kräftigen gesunden Bakwirinegern in Viktoria am Fuße des Kamerungebirges, die vor Jahren angeblich an M. gelitten bezgl. des Hb. und der Zahl der r. Bl. dieselben

Durchschnittswerte wie bei 10 ebenfalls kräftigen, gesunden, erwachsenen Bakwirinegern, die zwar in der Jugend in Viktoria angeblich ebenfalls M. gehabt hatten, sich aber schon seit vielen Jahren bei Buea in etwa 1000 m Höhe aufhielten.

Indes, hier handelte es sich bei beiden Kategorien nicht um plötzliche Versetzungen in ein neues Medium, sondern um Leute, die schon völlig akklimatisiert waren. Leider konnten die Untersuchungen während der letzten Dienstverpflichtung nicht weiter geführt werden.

Bei nach Buea (900 m Höhe) versetzten Europäern konnte ich eine manchmal erstaunlich schnelle Blutverbesserung feststellen. Betr. höher gelegene Badeorte vgl. nächsten Abschnitt.

Das ursächliche Moment für die Blutverbesserung dürfte wohl in der Luftdruckverminderung und der dadurch bedingten Herabminderung des Sauerstoff-Partialdruckes liegen. Vgl. W. ERB und STÄUBLI (1916).

Diese Blutverbesserung bleibt auch nach Versetzung im Tiefland einige Zeit weiter bestehen.

Neuerdings hat auch Italien, besonders für m.-infizierte Kinder, Sanatorien errichtet, z. B. bei Camara, Provinz Messina, bei Montechio in der Basilikata usw. Die Erfolge sind nach der „Propaganda antimalarica“ z. T. sehr gut. Indes stand CELLI der Einrichtung noch etwas skeptisch gegenüber, indem er von dem Standpunkte ausgeht, daß bei sozialem Tiefstande einer chronisch m.-infizierten Bevölkerung die naturgemäß beschränkte Zeit eines Sanatoriumaufenthaltes auch keine endgültige Heilung schaffen kann, um so weniger, wenn die Kinder in die früheren Verhältnisse wieder zurückkehren.

Fig. 114.



Sanatorium von Suellaba (Kamerun).

Gegenanzeige gegen das Höhenklima bieten schwere, chronische Darmkatarrhe, wenigstens nach meinen Erfahrungen in den Tropen, schwere organische Erkrankungen des Herzens, der Gefäße und der Nieren, Neigung zu Gelenkrheumatismus, hochgradige nervöse Reizbarkeit, absolute Schlaflosigkeit. Ferner sind Leute auszuscheiden, die schon früher das Hochgebirge nicht vertragen haben.

Schwarzwasserfieberrekonvaleszenten, bei denen die genaue Untersuchung noch sehr labiles Verhalten des Blutbildes ergibt, wird man den Aufenthalt in einem Küstensanatorium (bzw. Küstenaufenthalt) oder eine Seefahrt verordnen.

Küstensanatorien. Ausgezeichnete Resultate kann, wie sich auch in Suellaba in Kamerun zeigte, ein Küstensanatorium ergeben. Diese kommen auch in Frage, wo aus äußeren Gründen Gebirgsaufenthalt nicht möglich ist.

Bedingung für ein Sanatorium an der Küste wie im Gebirge ist M.-Freiheit, beste Verpflegung, Gelegenheit zu Sport und Jagd und völlige Loslösung von dienstlichen Geschäften.

Von nur rein theoretischem Interesse sind in diesem Zusammenhange experimentelle Untersuchungen, die Ross über den Einfluß der Kälte bei mit Blutprotozoen infizierten Tieren und bei einem Schlafkranken angestellt hat. Die Infektion selber wurde dadurch nicht beeinflußt.

Heimsendung aus den Tropen und Wiederentsendung in die Tropen.

Alle chronisch Fieberkranke, deren Herstellung mit den vorhandenen Hilfsmitteln am Orte nicht möglich ist, müssen in die Heimat zurückgesandt werden. Das Klima des tropischen Hochgebirges ersetzt niemals ganz das der gemäßigten Breiten, vgl. Assmann, „Das Klima" in Weyl's Handbuch der Hygiene oder das bekannte Werk von Hann „Klimatologie". Besonders stark Geschwächte machen zweckmäßigerweise, um nicht einen zu plötzlichen Unterschied des Klimas ertragen zu müssen, bei der Rückkehr aus den Tropen in einem gesunden subtropischen oder südeuropäischen Orte Halt, falls nicht die Rückkehr im Sommer erfolgen kann. Die Heimsendung muß unter allen Umständen in Frage kommen bei immer wiederkehrender Neigung zu Schwarzwasserfieber bzw. Ch.-Idiosynkrasie und schweren Schädigungen des Nervensystems und der blutbereitenden Organe, die durch Sanatorienaufenthalt in den Tropen nicht beseitigt werden konnten, ferner bei Neigung zu Albuminurie im Verlauf von M.-Anfällen und bei Komplikation durch Aphthae tropicae oder Beri-Beri. In der warmen Jahreszeit ist der Aufenthalt in den Gebirgen der subtropischen und gemäßigten Breiten in trockenen Höhenlagen bis zu 600—1200 m am empfehlenswertesten. Am besten wähle man warme windgeschützte Orte erst in 400 bis 500 m Höhe, um die Kranken dann in Höhenlagen von 1000 m zu senden.

An Badeorten in Deutschland oder Österreich kommen für Malariker mit Milz- und Leberanschoppung in erster Linie in Frage Karlsbad, Marienbad, Kissingen, Neuenahr, ferner Mergentheim. Eine strenge Individualisierung und äußerst vorsichtige Steigerung der Badekur ist dringend erforderlich. Zur Nachkur schicke ich die Betreffenden gern noch in einen stillen Ort im Gebirge, in etwa 600—1000 m Höhe. Sowohl während wie nach der Kur ist die Ch.-Behandlung nach den früher aufgestellten Gesichtspunkten zu regeln. Bei Anämie empfiehlt man die Bäder von Baden-Baden, Franzensbad, St. Moritz, Elster, Schwalbach, Steben, Levico, Roncegno und andere, in Frankreich nach Grall die Quellen von La Bourboule, Plombières, Vic sur Cère und Saint Nectaire. Vgl. die Lehrbücher der Balneologie. Vorzüglich geeignet in der Schweiz ist Schuls — Tarasp — Vulpera.[1])

Von praktischer Bedeutung ist die Frage, **ob und wann Personen, die wegen schwerer Malaria, Chininidiosynkrasie oder stärkster Schwarzwasserfieberneigung vorzeitig heimgesandt werden mußten, wieder in die Tropen geschickt werden können.** Zu berücksichtigen ist hierbei:

1. Die ganze Körperkonstitution und das Blutbild. Es muß völlige Wiederherstellung, besonders seitens des Blutes und des Nervensystems, erfolgt sein.

2. Dauer und Art der Beschäftigung (ob Büro- oder praktische Betätigung bei Wind und Wetter), da danach das Maß der körperlichen Anforderungen verschieden zu bemessen ist.

3. Die Beschaffenheit des betreffenden Ortes, nach Klima, Komfort, endemischen Krankheiten usw. Es ist etwas anderes, ob man die Wahl hat, einen Menschen wieder in ein heißes, feuchtes, tropisches Küstenklima zurückzusenden oder in ein hochgelegenes, trockenes ganz oder fast m.-freies Gebirgsklima.

Man wird hier stets von Fall zu Fall zu entscheiden haben.

In diesem Zusammenhange nur wenige Worte über die körperlichen und seelischen Eigenschaften der überhaupt in die Tropen zu Entsendenden.

---

[1]) Dasselbe weist 1200 m Höhe auf und hat CO_2haltige und alkalisch salinische Quellen, vereinigt also die Vorteile Kissingens mit denen eines hochgelegenen klimatischen Kurortes.

A und O sei, daß man möglichst Leute nicht vor dem 18. Jahre und nicht nach dem 42. Jahre zum ersten Male in die Tropen entsendet und vor allem nur solche, die sich bei besonders sorgfältiger Untersuchung, wenn irgend möglich durch einen wirklich erfahrenen Tropenarzt, als völlig gesund herausgestellt haben. Besonders streng sei man mit allen Personen, bei denen der Verdacht auf Lungen- oder Nervenkrankheiten besteht, und bei Frauen und Mädchen, bei denen etwaige Störungen der Sexualorgane nicht restlos schon vor der Ausreise durch Behandlung zum Verschwinden gebracht werden konnten.

Ähnliche Gesichtspunkte haben selbstverständlich sinngemäße Anwendung zu finden, wenn Soldaten in M.-Ländern wie Balkan, Syrien usw. zu kämpfen haben. Man wird in solchen Fällen Rekonvaleszenten von schwerster M. besonders nicht gerade während der Epidemiezeit in die M.-Gegend zurücksenden.

Literatur

üb. d. gesamte Therapie, vgl. a. unter Epidemiologie, Pathologie, Prophylaxe u. Schwarzwasserfieber.

1919 Abelsdorff, G., Über Optochinsehstörungen und ihre anatomische Grundlage. Klinische Monatsblätter f. Augenheilk. I.
1917 Abrami, P., Le paludisme primaire en Macédoine et son traitment. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpit. de Paris. Vol. 33. N. 9—10.
1920 Acton, H. W., Researches on the treatment of benign tertian fever. Lancet. S. 1257.
1924 Acton,, Hugh, W. & Knowles, R., On a standard treatment for malaria. Ind. med. gaz. B. 59. N. 4.
1923 Akashi, M., Über die Chininspeicherung der roten Blutkörperchen in vitro. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. B. 27. N. 1.
1913 Allain, J., Paludisme et Quinine d'Etat en Annam pendant l'Année 1912. — Bull. Soc. Pat. ex. N. 10.
1912 Almagià, M., Ricerche sulle amaurosi da chinina. Il Policl., Sez. prat. B. 15. April.
1922 Amantea, F., Il potere curativo della cinconina nella malaria. — Policl. Sez. Prat. B. 29. N. 38.
1922 Anderson, A. G., Malaria in Macedonia, 1915—1919. Part. II. Clinical Observations on the Treatment of Malaria in Macedonia. — Jl. Roy. Army Med. C. B. 38. N. 1.
1917 Appel, Zur Behandlung der Malaria mit Methylenblau und Salvarsan. D. med. Woch. N. 43.
1914 Ammermann, C. C., Medical Experiences in the Amazonian Tropics. U. S. Naval Med. Bull. Vol. 8.
1908 Armbrust, G., A hydrotherapia no impaludismo. Revista Med. de S. Paulo.
1901 Atkinson, J. M., Long, M. B., Eng, M. R. C. S. and Contab, D. P. H., Methylene blue in the treatment of malignant Malarial Fever. The Lancet. 16. Mai.
1905 Bäcker, J., Über Chininum sulfuricum als wehenverstärkendes Mittel. D. m. Woch. N. 11.
1909 Baermann, G., Über Chinintod. Münch. med. Wochenschr. 9. Nov. N. 45.
1913 Derselbe, Behandlungsversuche mit Salvarsankupfer. Münch. med. Wochenschr. N. 1.
1914 Derselbe, Zur Wirkung des Hydrochinin und seiner höheren Homologe (Äthylhydrokuprein u. a.) bei Malaria. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. B. 18. N. 9.
1923 Derselbe, Malaria und Abortivbehandlung. M. m. W. N. 19 u. 20.
1913 Baetge, P., Behandlung der Malaria tertiana mit Neosalvarsan. M. m. Woch. N. 50.
1913 Baetzner, W., The Trypsin Treatment of Surgical Tuberculosis. The Practitioner. Jan. S. 203.
1907 Barbagallo, P., I cioccolattini di tannato di chinino nella cura e profilassi della malaria. Policl. Sez. pratica-Fasc. 17.
1907 Bargellini, A., Splenectomia per milza ipertrofica, malarica, ptosica. Policl., Sez. prat. N. 22.
1915 Barlow, N., Clinical Report of the Anti-Malarial Compaign at Guyamel. Amer. Jl. Trop. Dis. & Prevent. Med. V. 2. N. 9.
1916 Derselbe, The results of intravenous mercuric chloride in 100 cases of Malaria, and the possibility of its value in a general antimalarial campaign.
1915 Bass, C. C., Specific Treatment of the Malignant Forms of Malaria. Jl. Amer. Med. Ass. N. 7.
1919 Derselbe, Studies on Malaria Control II. Ebenda B. 72. N. 17.
1921 Derselbe, The standard treatment for malaria — a discussion of some of its advantages. Southern med. Journ. B. 14. N. 4.
1921 Derselbe, The standard treatment for malaria recommended by the national malaria committee. Bull. soc. path. exot. N. 3.

1922 Derselbe, Some Observations on the Effect of Quinine upon the Growth of Malaria Plasmodia in vitro. Amer. Jl. Trop. Med. B. 2. N. 4.

1923 Derselbe, The Standard Treatment for Malaria. New York Med. Jl. & Med. Rev. June 20.

1913 BATES, J. P., A review of a clinical study of malaria fever in Panama. Administration of quinine in malaria. Journal of trop. med. a. hyg. B. 16. N. 1.

1903 BAUM, H., Das Aristochin, ein Ersatzmittel des Chinins. Die Heilkunde. Mai.

1920 BAUER, VON, Einführung in die experimentelle Vererbungslehre. Berlin, 3. u. 4. Aufl.

1911 BEARD, J., The Enzyme Treatment of Cancer. London.

1913 Derselbe, On the Occurence of Dextrorotatory Albumins in Organic Nature. Biol. Ztrbl. V 33.

1915 BEARD, J., BALFOUR, A., The Pancreatic Treatment of Relapse Malaria. Brit. Med. Jl. 6. 20. III.

1903 BEARE, R. O., Cassia beareana and the Malarial Parasite. Referat in The Lancet. Jan. 17. S. 190. Desgl. Lancet vom 1. Februar 1902. S. 282.

1898 BECK, W. A., Methyleenblauw en Chinine bij Malaria. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Ind. 37. N. 5/6.

1906 BENTMANN, Beobachtungen über Thiocol als Chinin-Ersatzmittel. Arch f. Sch.- u. Trop. H. 6.

1919 Derselbe, Über die Malaria im Taurus (Kleinasien). Dtsch. Med. Woch. N. 25.

1912 BESENBRUCH, Zur Kasuistik der Nebenwirkungen des Chinintannats. Ebenda. H. 16. S. 396.

1914 BIJON, Quelques Résultats Expérimentaux au Sujet de la Pathogénie de la Fièvre Bilieuse Hémoglobinurique Ann. d'Hyg. et Méd. Colon. V. 17. N. 1.

1913 BILLET, A., Action de la Quinine sur les Hématozoaires du Paludisme. Bull. Soc. Path. Exot. V. 6. N. 5.

1921 BINI, G., La cinconina può sostituire la chinina. Policlinico Sez. Prat. B. 28. N. 27.

1870 BINZ, C., Über die antipyretische Wirkung von Chinin und Alkohol. Virch. Arch. für pathol. An. etc. S. 23.

1891 Derselbe, Vorlesungen über Pharmakologie.

1894 Derselbe, Über den Vorgang der Heilung des Malariafiebers durch Chinin. D. med. Woch. N. 6.

1894 Derselbe, Uns. jetzige Kenntnis v. d. Malariafieberheil. d. Chinin. Ztrbl. f. d. med. Wiss. N. 2.

1922 BLANCHARD, M., Les insuccès de la quinine préventive dus à l'insolubilité des comprimés. Bull. Soc. Path. Exot. B. 15. N. 5.

1901 BLUEMCHEN, Zur Technik u. Verwendbarkeit subkut. Chinininjekt. Dtsch. med. Woch. N. 17.

1915 BOECKER, E., Quantitative Versuche über das Verbleiben von therapeutischen Mitteln in der Blutflüssigkeit behandelter Menschen und Tiere. Ztschr. f. Immunitätsf. B. 24. H. 2.

1920 Derselbe, Über das Verhalten des Chinins im Organismus. Biochem. Zeitschr. N. 1—3.

1922 Derselbe, Über die Verteilung der Chininkaloide im Säugetierorganismus. Biochem. Ztschr. B. 130. N. 1—3.

1923 Derselbe, Über die Resorption des Chinins nach subkutaner und intramuskulärer Injektion. Ztschr. f. Hyg. u. Infekt.-Kr. B. 100. N. 1.

1923 Derselbe, Über die Verteilung des Chinins nach Verabfolgung per os. Arch. f. experimentelle Pathologie u. Pharmakologie. 99. B. 3./4. Heft.

1909 BOSHOWSKY, W., Beobachtungen über Methylenblau bei Malaria. Wratscheb. Gaz. N. 41.

1901 BRADDON, W. L., Note on the rapid cure of tropical fevers by the administration of quinine by intravenous injection. Journ. of trop. Med. 1. Juni.

1920 BRAU, P. & MARQUE, J. M., Paludisme à Pl. falciparum et Novarsénobenzol. Bull. Soc. Path. Exot. V. 13. N. 3.

1910 BRAULT, J., L'Elimination de la Quinine chez les paluoéens. Malaria, B. 2. H. 3.

1910 BREM, W. V., Studies of malaria in Panama. Proc. of the Canal Zone Med. Ass. S. 7.

1914 BRODBENT, C., Intravenous quinine in Malaria. Ind. med. Gaz. Nov. V. 49. S. 11.

1916 BRUG, S. L., Ober de Werking van chinine bij vogelmalaria *(Proteosoma praecox)* met aanteekening over het aantoonen van chinine in met chinine behandelde Protozoen. Tijdschr. voor Vergelijkende Geneeskunde. Deel II. Aufl. 2.

1910 BRUGNATELLI, E., Contributo sperimentale allo studio dell azione della chinina sui reni degli animali sani. Malaria e malattie affini. N. 1.

BÜRKER, K., Die physiologischen Wirkungen des Höhenklimas. Pflüger's Arch. B. 105.

1910 CANTLIE, J., The tropical invalid in Britain. Journ. trop. med. hyg. 13. Juli.

1912 Derselbe, Where to advise residents in the tropics to go to when they come home? Ebenda S. 168.
1914 Derselbe, A Useful Prescription in Chronic Malaria with Enlarged Spleen. Jl. Trop. Med. & Hyg. Nov. V. 17. N. 21.
1898 CARDAMATIS, JEAN P., 275 klin. Beobachtungen üb. das Methylenblau. Dtsch. med. W. N. 2.
1918 Derselbe, Le mode d'action de la quinine dans les divers stades morphologiques des hématozoaires et le traitement prophylactique et curatif le plus efficace contre le paludisme. La Grèce médicale. N. 3—6.
1902 CARINI, F. e GOMEZ, R., Splenectomia per milza malarica. Gaz. degli osp. e delle clin. N. 51.
1917 CARNOT, P., Sur la schizontolyse au cours de l'accès de paludisme. Action de sérum des leucocytes, des extraits spléniques. C. R. Soc. Biol. V. 80. N. 15.
1906 CARPENTER, R. CH., The therapeutic action of splenic extract in malarial infections. Med. Rec. 4.
1919 MC CARRISON, R. & CORNWALL, J. W., Pharmaco-Dynamics of Quinine. Ind. Jl. Med. Res. B. 6. N. 3.
1905 CARTENS, Storia della splenectomia. New York. Med. Journ.
1917 CASTELLANI, A., Le traitement mixte quinine-phosphore-tartre émétique dans quelques formes rebelles de malaria. Bull. Société Pathol. Exotique. T. X. N. 4.
1897 CELLI, A. und SANTORI, F. S., Die Inkubationszeit des Malariafiebers nach der Behandlung mit Blutserum von immunen Tieren. Zbl. f. Bakt. B. 21. N. 2.
1907 CELLI, A., Chinintannat in Fällen von idiosynkrasischer, selbst hämoglobinurischer Intoleranz gegen in Wasser lösliche Chininsalze. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. B. 11.
1910 Derselbe, Il tannato di chinina e le sui indicazioni per la cura della malaria. Malaria, B. 2. N. 2.
1903 CETNAROWSKI, E., Zwei Fälle von Milzexstirpation. Przeglad lekarski. N. 19. Referat.
1920 CERIOLI, AD., Autoematoterapia nella malaria? Gazz. d. osp. e d. clin. Vol. 41, N. 10.
1920 CHARPENTER, P. J. L., Note sur le Paludisme d'Afrique. Arch. Méd. et Pharm. V. 109. N. 2.
1909 CHAUFFARD, A., Le syndrome spléno-hépatique dans le paludisme aigu. Sem. méd. 20. Jan.
1923 CHEINISSE, L., L'iode dans le traitement du paludisme rebelle à la Quinine. Presse méd. Vol. 31. N. 36.
1913 CHIDICHIMO, F. (de Cosenza), La quinine dans l'infection paludéenne compliquant la grossesse. Archivio italiano di ginecologia. April. S. 89.
1918 CIVALLERI, ITALO, Le idiosincrasie da farmaci con speciale riguardo alle indiosincrasie da chinina. Riv. Crit. Med. N. 35—36.
1914 CLARKE, J. T., Intramuscular Injections of Quinine. Jl. Trop. Med. & Hyg. V. 17. N. 17. und 1915: Proc. of the Med. Assoc. of the Isthmian Canal Zone (1913). S. 121.
1923 LE COMTE, A., Chinine-Aspirine. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië. B, 63. N. 3.
1907 COLLODI, I cioccolattini al tannato di chinina per la profilassi antimalarica. Policl. S. prat. F. 27.
1909 COLLAVITTI, U., Sugli effetti del lungo uso quotidiano della chinina. Malaria. B. 1.
1914 CONIGLIO, C., Prime Esperienze sull' Azione dell'Optochin nella Malaria. Lavori d. Soc. Italiana di Patologia Esotica. S. 152.
1907 CONITZER, Chinin als Wehenmittel. Arch. f. Gyn.
1922 CONSEIL, E. & F. GÉRARD, Essais de traitement du Paludisme par le „Trépol". Bull. Soc. Path. Exot. B. 15. N. 6. S. 534.
1924 CORDES, W., Über den therapeutischen Wert des Cinchonins bei Malaria tropica. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. B. 28. N. 3.
1920 CORDIER, V., La radiothérapie de la rate paludéenne. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. N. 9.
1919 CORNWALL, J. W., The pharmaco-dynamics of quinine. II. Ind. Journ. Med. Res., 1919. B. 7. N. 1. (Nach Trop. Dis. Bull. B. 15. N. 4.)
1910 CRAIG, CH. F., Studies in morphology of malarial plasmodia after the administration of quinine and in intracorpuscular conjugation. Journ. infect. diseas. V. 7. S. 285.
1913 Derselbe, The prophylaxis and treatment of malarial infections. Internat. clinics. B. 3.
1918 CREMONESE, G., Cura e immunizzazione della Malaria. Malariologia. B. 4. N. 2.
1907 CRESPIN, Traitement du paludisme chez l'enfant. Press. méd. T. 20. N. 24.
1911 MC CULLOCH, H. D., Curative influence of Roentgen rays in Malaria. J. Trop. Med. Hyg. 15. V.
1913 Derselbe, Irradiation of the Spleen in Malaria and Other Affections. Med. World. V. 1. N. 10.

1922 DAVID, J., La pratique antipaludéenne en Basse-Galilée. Rev. Méd. et Hyg. Trop. B. 14. N. 1.
1919 DAVIS, D. S., KERFOOT, S., CLARKE, C., Malaria. A Discussion at the Meeting of the Bristol Medico-Chirurgical Society on December 10th. Bristol Med. Chirurg. Jl. B. 37. N. 138.
1906 DEMARCHI, A., L'azione dei raggi Röntgen nell'infezione malarica. Policl. Sez. med. Fasc. 6.
1914 DEPPE, Intravenöse Sublimatinjektionen bei tropischer Malaria mit latenter Sepsis. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. B. 18. N. 2.
1906 DIESING, Der Schwefel in der Therapie der Malaria. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. S 497.
1907 Derselbe, Die Bedeutung der Farbstoffe bei den Malariakrankheiten. Berl. Klin. Woch. 43.
1907 DUPREY, A. B., The malaria of the east coast of Trinidad. B. W. J. Jl. trop. med. V. 5.
1922 DUTT, M. M., Studies on Quinine. Calcutta Med. Jl. V. 17. N. 5.
1902 EHRLICH, P., Über die Beziehungen von chem. Konstitution, Verteilung und pharmakol. Wirkung. Festschrift für v. LEYDEN.
1913 ERB, W., Winterkuren im Hochgebirge. Leipzig, Otto Nemnich.
1917 ERBEN, Bemerkungen zur Malariafrage aus Albanien. Wien. kl. Woch. N. 909.
1918 EUGLING, Leitsätze der Malariabehandlung. W. kl. W. N. 13.
1918 Derselbe, Über die Chininfestigkeit der Malariaparasiten. W. kl. W. N. 51.
1910 FABIANI, G., Sur le massage de la rate dans la malaria latente. Sem. méd. 1. Juni.
1901 FÉVRIER, C., Chirurgie de la splénomégalie paludique. Méd. mod. N. 43.
1923 FIDAO, G., Au sujet de la communication de Dr. Nogue sur la posologie infantile de la quinine. Bull. Soc. Path. Exot. N. 6.
1923 FIORENTINI, A., La cinconina nella cura della malaria dei bambini. Policl. sez. Prat. V. 30. N. 32.
1906 FLAMINI, M., L'assorbimento del tannato di chinina nei bambini ed il suo uso profilattico e terapeutico nella malaria infantile. Atti della società per gli studi della malaria.
1911 FLECKSEDER, R., Behandlung der Malariainfektion mit Enesol „Clin" und EHRLICH's Dioxydiaminoarsenobenzol. Wien. klin. Woch. N. 36. 1910.
1921 FLETCHER, W., Federated Malay States. Annual report of the Institute for Medical Research for the Year 1921.
1902 FONTOYNONT, M., L'Arrhénal dans la grossesse compliquée de paludisme. Presse méd. 27. VII.
1913 FONTOYNONT u. RAZAFIMPANILO, Du traitement du paludisme par l'Hectine. Rev. de Méd. et à Hyg. Trop. V. 10. N. 2.
1920 FORBES, S. G. & LAMM, R. F., Galyl in the Treatment of Post-Malarial Anaemia. Lancet.
1904 FORD, J. H., The Antitoxin treatment of Tertian Malarial Infections. Medical Record. N. 26.
1907 Derselbe, The antitoxin treatment of tertian malarial infections. J. Amer. m. Assoc. N. 2.
1916 FOY, GEORGE, The Spelling of Cinchona. (Correspondence.) Lancet. S. 350.
1910 FRANCHINI, G., Dell' azione in vitro della chinina sui globuli rossi umani e die varie specie di animali. Malaria e Malattie dei Paesi Caldi. H. 4—5. S. 101.
1914 FRETZ, W. L., Fevers in Peshawar. Jl. R. Army Med. Corps. V. 23. N. 5.
1911 GABBI, U., I sanatori montani per i bambini malarici. Malaria e Malattie pp. II. N. 4.
1902 GAGLIO, G., The hypodermic injection of quinine, with urethane in the proportion of 2 of hydrochlorate of quinine to 1 of the latter. (Referat) Lancet. Febr. 18.
1907 Derselbe, Atti della Soc. per gli studi della Malaria. B. 8.
1916 GAIDE, Paludisme et splénectomie. Bull. Soc. méd.-chirurg. Indochine. N. 7. (Nach Trop Dis. Bull.)
1880 GAROFALO, Importanza della via intestinale e dell' enteroclisma per lo assorbimento dei sali di chinina. Il Morgagni.
1902 GAUTIER, A., Sur un traitement specifique très puissant des fièvres paludéennes. Bull. de l'Acad. Séance du 11. Februar.
1908 GEORGOPOULOS, M., Die Behandlung der Malaria mit Atoxyl. Münch. med. Woch. 24. März.
1907 GIEMSA, A., Über die therapeutische Verwertbarkeit der freien Chininbase. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. S. 300.
1908 Derselbe, Aufspeicherung u. Retention d. Chinins im menschl. Organismus. Ebda. Beih. 5.
1908 Derselbe, Über Chinininjektionen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Beih. 5. S. 82.
1911 Derselbe, Wird eingenommenes Chinin mit der Muttermilch ausgeschieden? Ebda. B. 15. S. 8.
1908 GIEMSA, G. und PROWAZEK, S., Wirkung des Chinins auf die Protistenzelle. Ebda. Beih. 5.

1907 Giemsa u. Schaumann, Pharmakologische u. chem.-physiol. Studien üb. Chinin. Ebenda. B. 11.
1912 Giemsa, G. und Werner, H., Erfahrungen mit einigen Derivaten des Chinin (Aurochin, Chitenin, Dihydrochinin, Tetrahydrochinin bei Malaria). Ebenda. Beih. 4.
1914 Dieselben, Erfahrungen m. weiteren dem Chinin nahestehenden Alkaloiden u. einigen ihrer Derivate b. Malaria (Chinidin, Hydrochinidin, Cinchonin. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. Beih. 5.
1917 Giemsa, G. & Halberkann, J., Über das Verhalten des Chinins im menschlichen Organismus. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. 20—21.
1914 Gilbert, L. E., The Treatment of Malaria. Opinions asked for. Indian Med. Gaz. V. 49. N. 8.
1911 MacGilchrist, A. C., Quinine and its salts; their solubility and Absorbability. Paludism. N. 2.
1913 Derselbe, A Plea for a More Extended Use of Quinine Alkaloid. Ind. Jl. Med. Research. V. 1. N. 2.
1913 Derselbe, The probable Ratio of Relapses and Fresh Infections to the Total Attacks of Malarial Fever, and a Discussion of Quinine Dosage. Ind. Jl. Research. Okt. V. 1. N. 2.
1913 Derselbe, Pharmacological Action and Uses of Quinine. Proceedings of the Third Meeting of the General Malaria Committe held at Madras. Nov. 1912.
1914 Derselbe, Cinchona Derivatives Inquiry. First Communication. Indian Jl. Med. Res. Juli. V. 2. N. 1.
1915 Derselbe, Quinoidine: Its Characters, Composition and Lethality to Protozoa. (Cinchona Derivatives Inquiry.) 4. Communication. Ebenda. V. 2. N. 4. und Ebenda „The Relative Therapeutic Value in Malaria of the Cinchona Alkaloids.“ 5 C. V. 3.
1917 Derselbe, How to administer Quininine. Indian Med. Gaz. V. 52. N. 10.
1892 Golgi, G., Über die Wirkung des Chinins auf die Malariaparasiten und die diesen entsprechenden Fieberanfälle. Deutsche med. Woch. N. 29. S. 613. N. 30. S. 685. N. 31 u. 32.
1917 Grall, Ch., Traitement du paludisme épidémié et de l'amibiase associée. Bull. Soc. Path. exot. N. 3 u. 4.
1922 Grassi, B., Nuovo contributio allo studio dell'anofelismo (paludismo) sanza malaria. Rend. R. Acad. Naz. Lincei. V. 31. N. 9.
Derselbe, I cibi degli Anofeli. Ebenda. N. 11.
Derselbe, Ancora sulle preferenze degli anofeli: consequenze epidemiologiche. Ebenda. N. 12.
1911 Graziani, A., Über d. Wirkung dauernd verabreichter kleiner Chininmengen auf d. Entwicklung d. tierischen Organismus u. dessen Neigung zu Infektionskrankheiten. Arch. f. Hyg. H. 1.
1903 Grober, Jul. A., Die Entstehung des Milztumors. Hyperplasie oder Hyperämie? Dtsch. Arch. f. klin. Med. B. 76. Heft 4—5.
1909 Gros, H., Le traitment préventif de l'intolérance quinique par le chlorure de calcium. Bull. soc. pathol. exot. V. 2. S. 269.
1919 Derselbe, Le traitement du Paludisme par le trypanbleu. Bull. de la Soc. Path. exot. B. 12. N. 7
Grosser, P., Über das Verhalten des Chinins im Organismus. Bioch. Zeitschr. V. 8. N. 1.
1913 Grothusen, Ein Beitrag zur Behandlung der Malaria. Arch. f. Sch.- u. Trop. H. 22.
1901 Gualdi e Martirano, L'azione della chinina sulle semilune. Annali d'igiene sperimentale.
1923 Gunn, J. A. & Marshall, D., The Harmala Alkaloides in Malaria. Proc. Roy Soc. of Edinburgh. Session 1919—20. V. 40. Part 2. N. 15.
1901 Guttmann u. Ehrlich, Über die Wirkung des Methylenblau bei Malaria. Berl. klin. Woch. 39.
Halberstaedter, L. und A. Simons, Zum Problem der Reizwirkung der Röntgenstrahlen. Biologische Ergebnisse aus Versuchen an Pflanzen. Separatabdr. der Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. B. XXVIII. Verl. von Lucas Gräfe & Sillem in Hamburg.
1918 Hannemann, Über Skorbut, Chininanaphylaxie und Malaria. M. m. W. N. 25.
1911 Harrison (Transact. of the Soc. of Trop. Med. and Hyg. B. 4. Heft 7. S. 203.)
1920 Hartmann, Charles, Traitement du paludisme par une nouvelle méthode d'injections intraveineuses de quinine. Bull. soc. pathol. exot. N. 9.
1917 Hartmann & Zila, Über die sogen. Chiningewöhnung. M. med. Woch. N. 50.
1918 Dieselben, Das Schicksal des Chinins im Organismus. Arch. f. exp. Path. und Pharm. H. 3—4.
1917 Hecht, A. F. und Matko, J., IV. Intravenöse Chinininjektionen b. Malariakranken. Wien. kl. W. N. 5.
1919 Hehir, P., Treatment of Malaria by Quinine. Indian Med. Jl. S. 89—100 u. S. 233—234.
1910 Heim, G., Problem der Malariabehandlung durch Heißluftbäder. Malaria. B. 2. H. 4.

1922 Hele, T. S., Malaria in Macedonia, 1915—1919. Part IV. Chemical Investigations on the Excretion of Quinine by Soldiers in Macedonia. Jl. Roy. Army Med. Corps. B. 38. N. 4.
1923 Henry, T. A., The influence of the medium on the Toxicity of certain Alkaloids towards protozoa. Transact. of the Royal Soc. of trop. Med. & Hyg. N. 1 u. 2, 61.
1912 Herrick, H., Preventions of Malaria at Hyderabad. Jl. R. Army Med. C. V. 19. N. 5.
1913 Hirsch, R., Fieber und Chininwirkung im Fieber. Ztschr. f. exper. Pathol. u. Ther. B. 13.
1902 Hovorka, Oskar, Edl. v. Zderas, Über Impfung gegen Malaria mit dem Kuhn'schen Serum in Bosnien. Wiener med. Presse. Wien. N. 71 u. ff.
1920 Huntemüller, Theorie und Praxis der Malariatherapie und Prophylaxe. Berl. kl. Woch. N. 3.
1911 Iversen, J. u. Tuschinski, M., Über die Wirkung des Salvarsans bei Malaria. D. med. W. 3.
1912 Derselbe, Zur Theorie d. Wirkung d. Salvarsans u. Arsenophenylglyzins. M. m. W. S. 295.
1900 Iwanoff, A., Über die Behandlung der Malaria mit Anilinblau. Dtsch. med. Woch. N. 5.
1901 Derselbe, Über die Veränderungen der Malariaparasiten während der Methylenblaubehandlung. D. m. W. S. 281.
1913 James, W. M., The Canal Zone Treatment of Malaria. Southern Med. Jl. V. 6. N. 5.
Derselbe, The Etiology of Relapse in the Malarial Infection. New York Medic. Jo. B. 98. N. 2.
1908 Jancsò, N., L'état du paludisme en Hongrie pendant les dernières années. Atti d. soc. stud. d. malaria. V. 9.
1921 Jimenez, Ramón u. Gustavo Pittaluga, Rezidivierende Tertianainfektion nach Splenektomie wegen Malariamilztumor. Siglo méd. Jg. 68. N. 35, 36.
1912 Joyeux, L'Hectine dans le Traitement du Paludisme. Rev. de Méd. et d'Hyg. Trop. V. 9.
1923 Jungbluth, J., Zur Behandlung der Malaria mit Silbersalvarsan. D. med. Woch. N. 17.
1912 Justi, K., Grundzüge der Malariatherapie. Münch. med. Wochenschr. N. 27.
1914 Izar, G. und Nicosa, A., Über Chemotherapie bei Malaria. Berl. kl. Wochenschr. N. 9 u. 10.
1911 Katz, J., Über die Ausscheidung des Chinins beim Hunde und über eine neue Methode der quantitativen Chininbestimmung. Dissert.
1903 Kennard, The use of Jodium salicylate in the treatment of malarial fever. Lancet, 11. Juli.
1922 Keramopoulos, E., Transfusions sanguines et la prophylaxe des accidents quiniques. Presse médicale. N. 50.
1869/70 Kerner, G., Beiträge zur Kenntnis der Chininresorption. Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere.
1902 King, A. F. A., A new factor in the etiology and treatment of intermittent fever, destruction of the parasite by ultraviolet rays of fluorescent light. Washington medical annals. N. 1.
1902 Derselbe, A new factor in the etiology of malarial fever, indicating new methods of treatment. The American Journal of the medical sciences. Febr.
1906 Kiewiet de Jonge, Chininebepalingen in de Urine van Malarialyders. Gen. Tijdschr. v. Nederl. Ind. N. 46.
1907 Derselbe, Malariatherapie volgens Nocht. Gen. Tijdschr. v. Nederl. Indië. Deel 47. S. 256.
1901 Kleine, F. K., Über die Resorption von Chininsalzen. Zeitschr. f. Hyg. B. 38. H. 3.
1922 Kogerer, H., Über die Probe mit Natrium nucleinicum bei der Malariabehandlung der Paralytiker. Wien. klin. Woch. B. 35. N. 15.
1898 Kohlbrugge, H. J. F., Malaria und Höhenklima in den Tropen. Arch. f. Sch.- u. Trop. N. 1.
1898 Derselbe, Zur Behandlung der tropischen Leberhypertrophie oder Leberhärte. Ebda. S. 342.
1902 Derselbe, Zur Chininbehandlung bei Malaria. Ebda. B. 6. N. 11. S. 378.
1907 Derselbe, Chinintannat bei Malaria. Arch. f. Sch. u. Trop.-Hyg. B. 11. N. 20.
1902 v. Kolosvary, S., Über die Wirkung eines neuen geschmacklosen Chininpräparates, des Salochinins, auf die Malaria. Heilkunde. Sept.
1913 Kopylow, N. W., Über Splenektomie bei Malariaaffektion der Milz. Arch. f. klin. Chir. N. 3.
1921 Kramer, P. H., Over malaria en over de behandeling der hardnekkige gevallen. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 5. Nov. S. 2289.
1901 Kuhn, Philalethes, Über eine Impfung gegen Malaria. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyh. B. 5. N. 9.
1902 Derselbe, Über den Verlauf der Malaria ohne Chinin mit besonderer Berücksichtigung meiner Impfung. Verhandlungen des Deutschen Kolonialkongresses. S. 268.
1901 Kunst, J. J., Die Behandlung der Malaria mit Methylenblau. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Ind. D. 41.

1904 Derselbe, Über die Behandlung Malariakranker mit Aristochin. Arch. f. Sch.- u. Trop. N. 3.
1905 Külz, Weitere Beiträge z. Malariaprophylaxe durch Chiningebrauch in Kleinpopo. Ebda. N. 4.
1909 Derselbe, Behandl. d. Malaria mit fraktionierten Chinindosen. Ebda. Notiz a. d. Tropenpraxis.
1917 Kurz, J. und Erdelyi, P., Beitrag zur Behandlung der Malaria mit intravenösen Chinininjektionen. Wien. kl. Woch. N. 4.
1919 Küster, E. & H. Wolff, Untersuchungen über die Chininausscheidung. Berl. klin. Woch. N. 6.
1916 Lackmann, Th. und Wiese, Th., Über Optochin bei Malaria tertiana. M. m. W. N. 41.
1913 Lamballe, F. W., The utility of enzymes in malaria. Med. rec. B. 84. N. 21.
1922 Langeron, M., A propos des comprimés de sels de quinine. Bull. Soc. Path. Exot. B. 15. N. 10.
1917 Laveran, A., Sur le traitement du paludisme à propos des fièvres de Salonique. Bull. Soc. Pathol. exotique. T. X. N. 3.
1917 Derselbe, Nécrose d'une partie des muscles fessiers à la suite d'injections hypodermiques de quinine. Ebenda.
1922 McLay, K., Malaria in Macedonia, 1915—1919. Part III. Haematological Investigations on Malaria in Macedonia. Jl. Roy. Army Med. Corps. N. 2.
1922 Lazarus, P., Radiothorum und seine klinisch-therapeutische Anwendung. D. m. W. N. 15.
1923 Leger, M. & Bédier, E., La quinine agit-elle sur les schizontes de Pl. vivax au stade intraglobulaire? Bull. Soc. Path. N. 6.
1913 Leger, M. et Bouilliez, Recherches expérimentales sur Plasmodium inui Halberstädter et Prowazek d'un *Macacus cynomolgus*. Ann. de l'Inst. Pasteur. T. 27. S. 955.
1908 Lemaire et Dumolard, La Quinine à doses fractionées dans le traitement de la fièvre paludéenne. Malaria. B. 1. H. 1.
1913 Lémoine, G. H., Injections hypodermiques de quinine. Presse méd. 5. März.
1914 Lennhoff, C., Mikroskopischer Beitrag zur Frage der Parasitotropie des Salvarsan und des Chinin. Zeitschr. f. Chemotherapie. B. 2. S. 220.
1912 Lenz, Zur Chininbehandlung der Malaria. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 16. S. 392—396.
1910 Lévai, D., Chininpräparate in der Kinderpraxis. Pest. med. chirurg. Klinik. N. 9.
1876 Lepidi-Chioti, Sull' assorbimento ed eliminizione della chinina. Morgagni. S. 327.
1915 Liefmann, E., Ein Beitrag zur Chemotherapie der chronischen Malaria. Therap. Monatsh. V.
1904 Liehm, B., Beitrag zur Kenntnis der Malaria. Wien. klin. Wochenschr. N. 42.
1915 Loeb, H., Salvarsannatrium. Deutsche med. Wochenschr. N. 12.
1919 Löwenstein, E., Bericht über die Resultate der parenteralen Chininbehandlung an 1400 Fällen bei Malaria tropica. II. Mitteilung. Zbl. f. Bakt. B. 83.
1913 Loewy, A. und Wechselmann, W., Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung intravenöser Salvarsaninjektionen auf die Funktion der Niere usw. B. klin. W. 29.
1897 Lopriore, Azione dei raggi X sul protoplasma della cellula vegetale vivente. Nuova rassegna.
1915 Lyons, Randolph, The Failure of Intravenous Mercury Chlorid in the Treatment of Malaria. Amer. Jl. Trop. Dis. & Prevent. Med. S. 243—245.
1920 Macfie, J. W. S. and M. W. Fraser, I. Oral administration of quinine or quinine and arsenic for short periods to young native children infected with malignant tertian malaria. Ann. of. trop. med. a. parasitol. B. 14. N. 1. u. ff.
1913 Manoloff, E., Weitere Erfahrungen ü. Idiosynkrasie gegen Brom- u. Chininsalze als Überempfindlichkeitserscheinungen b. Kaninchen u. Meerschweinchen. Ztrbl. f. Bakt. V. 67. N. 7.
1912 Marchiafava, E., Sopra la Infezione malarica perniciosa nello scorcio dell' autunno. Prop. antimal. N. 1.
1913 Derselbe, Über Malaria perniciosa. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 39. N. 33. S. 1577—1581.
1904 Marchoux, Fièvre hémoglobinurique et quinine. Le Caducée. S. 215.
1919 Derselbe, Tous les alcaloides du quinquina possèdent la même action curative sur le paludisme. Bull. Soc. Path. Exot. N. 6.
1904 Mariani, F., L'assorbimento e l'eliminazione della chinina e dei suoi sali. Deduzioni per la terapia e la profilassi dell'infezione malarica. Atti della Società per gli Studi della Malaria. S. 211.
1904 Derselbe, Sull' azione antiperiodica degli alcaloidi secondari della china. Ebenda. S. 151.
1911 Marshall, D. G., Some interesting cases of tropical diseases seen in Edinburgh during 1910. Edinburgh med. Journ. Mai.
1918 Matko, J., Zur Kenntnis der Chininwirkung bei Malaria tertiana. W. kl. W. N. 51.

1919 Derselbe, Das Chinin und die Leukozyten. Ztschr. f. klin. med. S. 260.

1922 Maxcy, K. F., Limitations to the Use to Quinine Intravenously in the Treatment of Malaria. Public Health Rep. B. 37. N. 12.

1919 Mayer, Martin, Über die Wirkun von Methylenblau bei Malaria quartana. D. m. W. N. 38.

1922 Derselbe, Die Behandlung der Malaria. Klin. Woch. B. 1. N. 11.

1913 Mayo, W. J., Surgery of the Spleen. Surgery, Gynaekology and Obstetrics. März.

1922 Meyer, H. u. Gottlieb, R., Die experimentelle Pharmakologie. Urban & Schwarzenberg. 6. Aufl.

1922 Michaelis, L., Die Abhängigkeit der Wirkung der Chinin-Alkaloide auf Bakterien von der Alkalität. Klin. Woch. 1. Jg. N. 7.

1912 Moldovan, J., Untersuchungen über die Wirkungsweise des Chinins. Biochem. Ztschr. H. 6.

1920 Montel, L. R., Un cas d'anaphylaxie à la quinine; ses variations suivant la voie d'absorption du médicament. Bull. Soc. Path. Exot. B. 13. N. 6.

1916 Morgenroth, J., Biologie, Serumtherapie und Chemotherapie. Jahreskunde f. ärztl. Fortbildung. Januarheft.

1917 Derselbe, Diskussionsbemerkungen über „Malaria". D. m. Woch. N. 13.

1918 Derselbe, Die Therapie der Malaria durch Chinaalkaloide und ihre theoretische Bedeutung. D. m. W. N. 35 u. 36.

1916 Morgenroth, J. und Tugendreich, J., Die Desinfektionswirkung von Chinaalkaloiden auf Streptokokken. Berl. klin. Wochenschr. N. 29.

1913 Moss, Disease in Madagaskar. Journ. Trop. Med. Hyg. 15. Januar.

1903 Mühlens, P., Über angebliche Ersatzmittel für Chinin bei der Malariabehandlung. D. med. Woch. N. 35.

1914 Derselbe, Behandlung akut bedrohlicher Zustände bei Tropenkrankheiten. Ebenda. N. 15.

1920 Derselbe, Malariabehandlung mit kleinen Chinintagesdosen. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. B. 24. H. 6.

1914 Mühlens und Gelhaar, Über Arsalytbehandlung insbesondere bei Syphilis und Malaria. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. V. 18. Beih. 5.

1913 Muir, E., The Diagnosis and Treatment of Chronic Malaria and Kala-Azar. Indian Med. Gaz. N. 7.

1923 Muñez, M. F., The Treatment of Malaria. Amer. Jl. Trop. Med. Baltimore. Vol. 3. N. 4.

1917 Munk, Kriegserfahrungen bei Malaria. Münch. med. Wochenschr. N. 10. S. 323.

1903 Nannotti, A., Splenectomia. Indicazioni e resultati. Policlinico. N. 41.

1909 Nardelli, G., Sulla eliminazione della chinina per le urine in rapporto alle diverse dosi negli individui sani e malati. Malaria. B. 1. H. 3. S. 146.

1910 Neiva, A., Über die Bildung einer chininresistenten Rasse der Malariaparasiten. Memor. inst. Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro-Maguinhos. April. Teil 2. F. 1.

1915 Neligan, A. R., Quinine Injections. Jl. Trop. Med. & Hyg. V. 18. N. 10.

1923 Neumann, P., Zur Diagnose und Therapie der Malaria tropica in Deutschland. Med. Klinik. 27. Mai. N. 21.

1919 Neuschloss, S., Untersuchungen über die Gewöhnung an Gifte. I. Das Wesen der Chininfestigkeit. Pflügers Archiv f. d. ges. Physiologie. B. 176. S. 223.

1911 Nicolle, C. u. Conseil, E., Action du 606 sur le Paludisme. Archiv de L'Inst. Past. Tunis.

1919 Nierenstein, Observations on Malaria by Medical Officiers of the Army and others. Publ. by his Majesty stationary office. London.

1920 Nierenstein (M.), The Chemo-Therapeutics of Chinine. Lancet. S. 1386. June 26.

1921 Nieuwenhuys, A., Neosalvarsan en Malaria. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. B. 65. N. 25.

1906 Nocht, B., Über Chinintherapie bei Malaria. Arch. f. Sch.- u. Tropenhyg. N. 1.

1909 Derselbe, Die Therapie der Malaria. Deutsch. med. Woch. N. 12.

1913 Derselbe, Behandlung d. Malaria. Handb. d. ges. Therapie v. Penzoldt u. Stintzing. G. Fischer, Jena.

1919 Derselbe, Über die Therapie der Malaria. Wien. klin. Woch. 9.

1921 Derselbe, Die Behandlung der Malaria. Münch. med. Woch. N. 26.

1910 NOCHT, B. und WERNER, H., Beobachtungen über relative Chininresistenz bei Malaria aus Brasilien. Deutsch. med. Wochenschr. B. 34.

1920 NOCHT. B. u. MAYER, M., Malaria (Monographieen).

1922 NOGUE, M., Observation clinique de l'accès pernicieux étudié ci-dessus au point de vue bactériologique. Posologie de la quinine chez les enfants du premier âge. Bull. soc. path. exot. N. 10.

1920 OCHSNER, A. J., Die Behandlung der Malaria. Berl. kl. Woch.

1920 OLLENBACH, D. S., Cinchonidine in Malaria. Ind. Med. Gaz. N. 1.

1923 PAIS, A., La radiotherapie employé comme excitant dans le traitement du paludisme. Sa fonction sociale. Bull. de la Soc. de Path. exot. B. 16. N. 4.

1909 PALMER, F. J., Quinine injection and tetanus, a critism. Journ. R. Army Med. Corps. B. 18.

1907 PANCOT, L'opotherapie de la rate dans la splénomégalie paludique. Le Nord médical. Caducée 14.

1902 PARONA, Splenomegalia malarica voluminosa, lobulata e inoperabile, guarita colle iniezioni sottocutanee jodo-iodurate. La clinica chirurgica. Maggio.

1919 PATRICK, A., Experiences with intravenous injections of Quinine and Antimony in the Treatment of Malaria. Jl. Roy. Army Med. Corps. B. 32. N. 6.

1914 PEIPER, O., Über Malariabehandlung mit Hydrochinin. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhgy. N. 7.

1912 PEREIRA CABRERA, Anafilaxia quinica? (Chininanaphylaxie?) Rev. de med. y chir. pract. 36.

1910 PETRARCA, G., Distribuzione chinina negli organi di un pernicioso. Policl., S. prat. 32.

1920 PHEAR, ARTHUR, G., The treatment of malaria in Macedonia. Lancet. N. 4.

1912 PLANTA, A. v., Über den Einfluß des Höhenklimas auf den Ernährungszustand. Zeitschr. f. Baln. 4.

1898 PLEHN, A., Die bisher mit dem sog. Euchinin gemachten Erfahrungen. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. N. 4.

1902 Derselbe, Übergangsstationen für Tropenkranke. Ebenda. B. 6. N. 11.

Derselbe, Tropenfähigkeit. Zeitschrift für Balneologie, Klimatologie usw. B. V. N. 1.

1907 Derselbe, Malaria und Chinin. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. B. 11. N. 763.

1907 Derselbe, Über Sanatorien in den Tropen. Ebenda. B. 11. N. 23.

1909 Derselbe, Weitere Untersuch. über die Schicksale des Chinins im Organismus. Ebda. Beih. 6.

1911 Derselbe, Die Therapie und Prophylaxe der Malariarückfälle. Sonderabdr. a. d. „Therapie der Gegenwart". Dezember.

1918 Derselbe, Mazedonische Malaria oder Malaria der Chiningewöhnten? D. m. W. N. 46/47.

1918 Derselbe, Chininausscheidung und Chininwirkung. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. B. 22. N. 21.

1909 POLETTINI, U., I gameti nel sangue circolante secondo il trattamento chininico curativo dell' infezione malarica. Malaria. B. 1. Heft 3.

1914 POLLITZER, H., Röntgenbehandlung der Milz bei chininresistenter Malaria. M. m. W. N. 1.

1915 POLLOCK, C. E., Salvarsan on Malaria. Jl. R. Army Med. Corps. V. 24. N. 2. S. 181.

1913 VAN POOLE, G. M., A Case of Quinine Idiosyncrasy. Military Surgeon. V. 32. N. 2.

1918 PORACK, R., Sur l'Élimination de la quinine par les urines. Application au traitement du paludisme. C. R. Soc. biol. N. 3.

1913 QUÉNU & DEGRAIS, Splénomégalie d'Origine paludique traité avec Succès par le Radium. Bull. et Mém. Soc. de Chirugie de Paris. 18. Nov. V. 39. N. 34.

1910 RAADT, DE O., Malariarezidiv infolge von Chininidiosynkrasie. Malaria. B. 2. Heft 1.

1918 RAMSDEN, W. & LIPKIN, I. J., Detection and estimation of Quinine in blood and urine. Ann. Trop. Med. and Paras. B. 11. N. 4.

1918 RAMSDEN, W., LIPKIN, I. J. & WHITLEY, E., On Quinine in animal tissues and liquids, with methods for its estimation. Ann. Trop. Med. a. Paras. B. 12. N. 2.

1920 RAMSDEN, Discussion on Quinine and its Related Alkaloids in Pharmacology and Therapeutics. Brit. Med. Jl. 24. Jul.

1917 RAVAUT, RENIAC, DE KERDREL & KROLUNITZKY, Le paludisme d'Orient vu à Marseille. Presse Méd. B. 25. S. 473.

1917 RAZZAT, A., Use of Quinoidine. Ind. Med. Gaz. B. 52. N. 5.

1922 REH, M., Zur Behandlung der Malaria. Münch. Med. Woch. N. 13.

1917 REINHARD, P., Über Provokation latenter Malaria durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht. Münch. Med. Woch. N. 37.
1920 REITLER, R., Über kombinierte Chinin-Methylenblautherapie der Malaria. W. kl. W. N. 1.
1921 Derselbe, Wirkung des Sonnenlichtes auf Malariaparasiten. Ztschr. f. exper. Path. u. Ther. B. 22. S. 206.
1923 RETZLAFF, K., Verhalten des Chinins im menschlichen Organismus. Ebenda. H. 1.
1913 RIEUX, J., Mode d'action de la quinine sur le Plasmodium vivax (var. magna du prof. LAVERAN) de la tierce et de la double-tierce bénigne de rechute. Bull. de la Soc. de Patholog. Exot. N. 3.
1919 RODENWALDT, E., Zur Frage der Chininresistenz der Plasmodien der menschlichen Malaria. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. 23 u. 24.
1923 Derselbe, Zur Frage der Chininresistenz. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. N. 4.
1917 ROGERS, L., Pernicious Malignant Tertian Malaria successfully treated by Quinine Acid Hydrobromide Intravenously and the Failure of „Splenox" in Benign Tertian Malaria. Indian. Med. Gaz. V. 52. N. 11.
1918 Derselbe, The advantages of intramuscular injections of soluble Cinchonine salts in severe malaria infection. Brit. m. Jo. S. 459.
1919 ROLL & REITLER, Beiträge zur Therapie der Malaria. W. klin. Woch. N. 38.
1912 ROSATI, B., La Splenectomia nella Malaria cronica con Cachessia in rapporto alla Emolisi Splenica. Gazz. Internaz. Med. Chir. Igiene. S. 1186—1193 und 1205.
1914 ROSS, R., Intramuscular Injections of Quinine. Jl. Trop. Med. & Hyg. V. 17. N. 18.
1919 Derselbe, War experiences of Malaria. Proc. of the clinical a. scientif. Meeting. Brit. med. Assoc. London 8—11. IV. S 273.
1920 Derselbe, Mode of Quinine Administration. Brit. Med. Jl.
1910 ROSS, RONALD, and WILLIAMS, C. L., Preliminary Experiments on the Effect of cold on various diseases in small animals. Ann. of Trop. Med. a. Parasitology. V. 4. N. 2. July.
1911 Ross and THOMSON, Pseudo-Relapses in Cases of Malarial Fever during Continuous Quinine Treatment. Ann. of Trop. Med. a. Parasitology Dec. 5, 3. S. 409—412.
1911 ROQUES, Recherches sur l'action thérapeutique de l'hectine dans le traitement du paludisme. Soc. des Sciences médic. de Tunis. April.
1920 ROUX, F., Treatment of Malaria and Chiefly of Chronic Malaria and Blackwater Fever.
1919 ROW, R. W. H., Observations on the Pathologie and Treatment of Malaria. War Office Observations on Malaria by Medical officers of the Army and Others.
1920 ROWE, CH., Komplizierte Malariafälle in Palästina. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. Immunitätsforschung. H. 4.
1923 RUBASCHKIN, Vergleichende Bewertung verschiedener Behandlungsmethoden der Malaria mit Chinin. Kub. Nautschno Med-Westnik N. 4.
1920 RUSZNYAK, Steigerung der Chininwirkung durch fluoreszierende Stoffe. Wien. klin. Woch. N. 1.
1910 DE SANDRO, Il siero di sangue negli animali chinizzati. La Riforma medica. N. 14.
1907 SANDWITH, F. M., Hill stations and other health in the British tropics. Jl. Trop. Med. Hyg. Nov.
1911 SANTE SOLIERI, Über Operationen an der Malariamilz. Arch. f. klin. Chir. B. 92.
1922 SCHALK, H., Zur Frage der Chininresistenz bei Malaria tropica. Dtsch. med. Woch. B. 48. N. 42.
1903 SCHAUDINN, F., Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf Protozoen. Arch. f. d. ges. Phys. 77.
1903 V. D. SCHEER, A., „Nochmals zur Chininbehandlung bei Malaria". Arch. f. Sch.- u. Trop. S. 149.
1919 SCHILLING, V., Über relativ chininresistente Malaria im cilicischen Taurus und Amanus. D. m. W. N. 17.
1923 Derselbe, Zur Frage der Chininresistenz. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. N. 4.
1919 SCHILLING, CL. & BOECKER, E., Über die Speicherung von Chinaalkaloiden in Blutzellen. M. m. Woch. N. 25.
1917 SCHIMERT, Eigenserum bei Malaria tropica. W. kl. W. N. 14.
1918 SCHITTENHELM & SCHLECHT, Erfahrungen über die Malaria und ihre Behandlung. Dtsch. med. Woch. N. 12.
1922 SCHMIDT, HANS, Antimon in der neueren Medizin. Beih. z. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. B. 26. N. 1.
1917 SCHMIDT, P., Studien zur Frage der Entstehung des anaphylaktischen Anfalles. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 83. B. 1. Heft.

1907 Schmitz, R., Über die Ausscheidung des Chinins im menschlichen Harn. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.
1906 Schüffner, Erfahrungen aus der Tropenpraxis. Dtsch. med. Woch. N. 4.
1914 Schumacher, Das Salvarsan ein echter Farbstoff. Derm. Wochenschr. B. 59. S. 1295.
1902 Schwarz, R., Considerazione sopra dieci splenectomie per splenomegalia malarica associata ad ectopia. Gazz. degli osp. e delle clin. N. 96.
1921 Seguin, Du traitement du paludisme, maladie essentiellement curable. Bull. soc. path. ex. N. 2.
1922 Seidelin, H., Au sujet d. comprimés de quinine. Bull. Soc. Path. exot. N. 8.
1911 Semple, S. D., The relation of tetanus to the hypodermic or intramuscular injection of quinine. Sc. mem. officers med. sanit. dep. gov. India. New Ser. N. 43.
1914 Seyffert, Erfahrungen mit Salvarsan bei Tropenkrankheiten. Arch. f. Sch.- u. Trop. N. 6.
1921 Silvestri, S., La cinconina nella cura della malaria. Policl. Sez. Med. B. 28. N. 12. S. 529.
1923 Sinton, J. A., Results of Some Experiments in the Treatment of Malaria with Alkali combined with Quinine (Preliminary Note). Indian Jl. Med. Res. B. 10. N. 3.
1923 Derselbe, The Treatment of Malaria by Quinine in Combination with Magnesium Sulphate and Alkali. Ind. Med. Gaz. Vol. 58. N. 9.
1911 Skinner and Carson, Curative Influence of Röntgen Rays in Malaria. Brit. Med. Jo. N. 2.
Slartscheff, M., Über Wirkung des Chinins auf die Gravidität und den Geburtsakt. Sonderabdr. Sofia (Bulgarien).
1917 Soulié, H., Traitement du paludisme. Bull. soc. path. exot. T. X. N. 3.
1908 Spagnolio, G., Di talune modificazioni del sangue dopo l'uso per alcuni mesi di piccole dosi di bisolfato. Policl. Sez. prat. Fasc. 51.
1913 Derselbe, Il Tannato di Chinino nella Malaria infantile. Malaria e Malattie d. Paesi Caldi. N. 6—8.
1920 Spanuth, R., Hämoglobinbildung bei Malariarekonvaleszenten. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. H. 7.
1918 Sprecher, E., Beiträge zur Klinik und Therapie der Malaria. Wien. klin. Woch. N. 12.
1916 Stäubli, Einfluß des Höhenklimas auf den Menschen. Ober-Engadin. Med. Festschrift.
1917 Stephens, Yorke, Blacklock, Macfie & Cooper, Stud. on the treatment of Malaria. I. Intravenous injections of tartar emetic. Bull. of trop. Med. & Parasit. H. 11.
1915 Stott (Hugh), Tetanus and Hypodermic Quinine. Indian Med. Gaz. S. 433.
1905 Strasser, A. und Wolf, A., Über Malariarezidive. Wien. Klinik. S. 105.
1913 Summa, A., Zwei Malaria-Tertianrückfälle unmittelbar nach energischer Salvarsanbehandlung. Arch. f. Sch.- u. Trop. B. 17. H. 23.
1915 Derselbe, Malaria tertiana-Rückfälle nach energischer Salvarsanbehandlung. Ebenda N. 4.
1923 Surbek, K., Erfahrungen mit Silbersalvarsan, Neosilbersalvarsan und Sulfoxylsalvarsan bei Malaria in Niederländisch-Indien. D. m. Woch. N. 6. S. 187.
1910 Surveyor, Some Observations on Malaria in relation to Splenic Enlargment and the Treatment of the Crescentic Stage. Ann. of Trop. Med. and Parasit. V. 4. N. 3.
1921 Sütterlin, Th., Über die Einwirkung chemischer Stoffe auf freilebende Protozoen. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. N. 4.
1920 v. Szent-Gyorgyi, A., Über Chininrausch. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. H. 6.
1900 Tappeiner, H. v., Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien nach Versuchen von O. Raab. M. m. W. I.
1909 Derselbe, Über die Wirkung der Phenylchinoline und Phosphine auf niedere Organismen. D. Arch. f. kl. Med. 56.
1909 Derselbe, Die photodynamische Erscheinung. Sensibilisierung durch fluoreszierende Stoffe. Wiesbaden, J. F. Bergmann.
1917 Teichmann, Fr., Klin. u. experim. Studien über die Chiningewöhnung des menschlichen Körpers und die scheinbare Chininfestigkeit der Malariaplasmodien. D. m. W. N. 35.
1907 Terburgh, J. T., Rapport over de resultaten der Malariabestryding in het garnison te Willem I. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Ind. Deel 47. Afl. 4.
1909 Thayer, Grave Malarial Fever with Few Parasites in the peripheral circulation, Dangers of the intravenous injection of Quinine. Johns Hopkins Society. 17. Okt.
1911 Thomson, A Research into the production-life and death of Crescents in Malignant Tertian

Malaria, in treated and untreated cases by an Enumerative Method. Ann. trop. med. a. Paras. N. 1.
1912 THOMSON, DAVID, The Destruction of Crescents: Conclusions regarding the Prevention of Malaria by the Administration of Quinine. Ebenda. V. 6. N. 2.
1917 THOMSON, JOHN D., Notes on Malaria. Jl. Roy. Army Med. C. Vol. 29.
1917 THOMSON, D., The Diagnosis and Treatment of Malarial Fever. Jl. Roy. Army Med. Corps. V. 28, 29. N. 6, 1.
1924 THRON, Neuere Heilmittel aus der Gruppe der Chinaalkaloide. Zeitschr. f. angew. Chemie. B. 37. N. 2.
1913 TOMELLINI, L., Perdita o debilitazione organica per estirpazione di milza? Il Policl. Sez. prat. 6. IV.
1912 TRAUBE, I., Über Arzneimittel und Gifte. D. m. Woch. N. 31.
1913 Derselbe, Über Katalyse. Arch. f. d. ges. Physiol. B. 153.
1914 TREUDER, A. G., Intramus ular injections of quinine. Lancet. 6. Juni.
1914 TRESIDDER, A. G., Intramuscular Injections of Quinine. Ebenda. 6. Juni.
1912 TUSCHINSKI, M., Über die Behandlung der Malaria mit Salvarsan. Dtsch. med. Woch. N. 38.
1905 UFER, LUDWIG, Über fraktionierte Dosierung bei der Behandlung der Malaria. München.
1907 VANDENHOF, Malaria. Journ. of Amer. Assoc. N. 16.
1915 Derselbe, Neosalvarsanbehandlung bei 15 Fällen von Malaria tertiana. Münch. m. Woch. S. 1456.
1920 VICKERMANN, P. S., The intravenous injection of Eusol in subtertian Malaria. J. of R. A. med. C. B. 34. N. 1.
1906 VIERECK, Nebenwirkungen von Extractum Filicis maris. Arch. f. Sch.- u. Trop. S. 443.
1909 VORTISCH VAN VLOTEN, Idiosynkrasie gegen Chinin. Ebenda. B. 13. S. 373.
1918 WARBURG, Über den praktischen Wert der Kaliumquecksilberjodidprobe bei der Chininbehandlung von Malariarückfällen. Münch. med. Woch. N. 22.
1913 WATERS, E. E., The Value of Amorphous Cinchona Alkaloid in Malaria. Indian Med. Gaz. N. 3.
1913 WEBB, A. L. A., Notes of some experiments made to determine the rate of absorbability and intensity of action of chinine given hypodermically and by mouth etc. Jo. R. Arm.-M. C. S. 280.
1823 WEBER, H. H., Wat leert ons de kunstmatige overdraging van malaria? Geneesk. Tidschr. v. Nederl. Indië. Vol. 63. N. 2.
1921 WECK, W., Zur Transfusionsbehandlung mit kleinen Mengen Citratblut. D. m. Woch. N. 42.
1909 WERNER, H., Erfahrungen über Chinintannat bei Malaria. Arch. f. Sch.- u. Trop. Beih. 6. S. 132.
1911 Derselbe, Neuere Ergebnisse der Malariaforschung. Innere Med. B. 7. S. 18.
1911 Derselbe, Zur Technik der intravenösen Injektion von Salvarsan. D. med. Woch. 19. Jan.
1911 Derselbe, Über moderne Malariatherapie. Therapeut. Monatsh. März.
1912 Derselbe, Über Neosalvarsan bei Malaria. Dtsch. med. Wochenschr. N. 38.
1912 Derselbe, Erfahrungen mit dem Insipin bei Malaria. Arch. f. Sch.- u. Trop. Beih. 1.
1914 Derselbe, Malariarückfälle nach Salvarsanbehandlung. Arch. f. Sch.- u. Trop. H. 2.
1914 Derselbe, Zur Therapie d. Malaria u. d. Schwarzwasserfiebers usw. Ebenda. Beih. 5.
1914 Derselbe, Kombinierte Behandlung von Malaria. Ebenda. V. 18. N. 20.
1919 WICHMANN, E., Zeitschr. f. d. ges. experim. Medizin. B. 7. N. 3.
1922 WOLLENBERG, H. W., Ein Fall von „endemischer“ tropischer Malaria in Berlin. D. med. Woch. Jg. 48. N. 31.
1921 WOOD, E. L., A Note on the Treatment of Vomiting in Malaria. The practitioner. B. 107. N. 6.
1919 WÖRNER, H., Zur Behandlung der Malaria mit Darmkomplikationen. Therap. Monatsh. N. 8.
1902 YOFÉ, H., Traitement préventif des fièvres hémoglobinuriques. Revue de Méd. et d'Hyg. Trop.
1914 Derselbe, Traitement des Cachexies Paludéennes. Bull. Soc. Path. Exot. Nov. V. 7. N. 8/9.
1920 ZANGGER, TH., A Note on the Hydropathic Treatment of Malaria. Lancet. April. 3. S. 766—767.
1920 ZIEMANN, H., Über wichtigere Probleme der modernen Malariaforschung. Berl. kl. Woch. 28.
1921 Derselbe, Zum Problem der Resistenz der Syphilisspirochäten und der Krankheitserreger überhaupt. D. m. Woch. N. 49.
1924 Derselbe, Zur Antimon(Stibenyl-)Therapie bei einigen tropischen Krankheiten. D. m. W. N. 5.
1916 ZWEIG, W. u. MATKO, J., Die Diagnose und Therapie der Malaria. W. kl. Woch. N. 48.

XXXI. Prophylaxe.

Unsere heutige Kenntnis der M.-Ätiologie gestattet uns ein prophylaktisches Vorgehen in ganz anderem Maße als früher. Wir wissen jetzt, daß die Entwicklung der M.-Pa. nur an den Menschen und nur an bestimmte An. gebunden ist. Wir wissen ferner, daß die An. im allgemeinen Haustiere sind, wenigstens nachts, die sich meist nur in Tümpeln in der Nähe menschlicher Ansiedlungen entwickeln. (Betr. Ausnahmen vgl. Kapitel „Mücken“ und Epidemiologie.) Sodann erfuhren wir, daß der Mensch zwar das ganze Jahr hindurch Träger der M.-Infektion sein kann, speziell indes in gewissen Monaten, daß aber die An. die M. nur in bestimmten Perioden des Jahres übertragen können, wenn eine Zeitlang eine bestimmte Temperatur und Feuchtigkeit usw. geherrscht hat.

Wir haben daher die Möglichkeit, die M. auszurotten:

A. Durch Abtöten der Malariaparasiten im Menschen,

1. durch systematische Ch.-Behandlung der M.-Kranken bzw. Pa.-Träger,

da dann die An. sich nicht mehr an dem Blute der Kranken infizieren und so die Krankheit von Mensch zu Mensch weiter übertragen können. Man kann dann hoffen, in einer M.-Gegend die Pa. allmählich zum Schwinden zu bringen.

2. durch eigentliche Ch.-Prophylaxe,

indem wir die in den Körper eindringenden M.-Pa. gleich im Beginn ihrer Entwicklung abtöten, noch bevor es zum Fieberanfall gekommen ist.

B. Durch Ausrotten der Malaria-Anophelinen.

C. Durch Schutz gegen den Stich der Anophelinen.

Die M.-Keime müssen in den infizierten An. allmählich absterben, wenn ihnen keine Gegenheit gegeben wird, gesunde Menschen zu infizieren.

D. Durch soziale Prophylaxe,

d. h. durch Hebung des sozialen Elends, Sorge für bessere Ernährung, Wohnung, Kleidung, Aufklärung über das Wesen der M. usw., indem wir so die Widerstandskraft der verseuchten Bevölkerung zu heben suchen und die Abwehr generalisieren.

Wir teilen ferner die Prophylaxe, je nach der Ausdehnung unserer Ziele, ein in allgemeine Prophylaxe, welche die Ausrottung der M. im ganzen bezweckt,

persönliche Prophylaxe, welche den Schutz des einzelnen Individuums erstrebt.

A. Abtöten der Malariaparasiten im Menschen.

1. Durch systematische Behandlung der Malariakranken bzw. Parasitenträger.

a) Ziemanns Methode.

Systematische Ch.-Prophylaxe, ev. kombiniert mit prophylaktischer Blutuntersuchung.

1894/95 machte Verf. als Erster den Versuch, an Bord S. M. S.

„Hyäne“ an der westafrikanischen Küste in einem der schwersten Fieberjahre, von denen Westafrika betroffen wurde, eine neue Art der Prophylaxe einzuführen. Ausgehend von der Erfahrung, daß die tropischen Erstlingsfieber sehr häufig prodromale Symptome zeigen, bestehend in Ziehen in den Gliedern, Kopfschmerzen, auch leichte Temp.-Steigerungen, war die 86 Mann starke Besatzung angewiesen, sich bei jedem Unwohlsein sofort zur Blutuntersuchung zu melden. In einem erheblichen Prozentsatze der überhaupt beobachteten M.-Fälle, und zwar in 15 Fällen, wurden auf diese Weise noch vor dem Fieberanfalle die M.-Pa. festgestellt und durch äußerst energische Therapie, Schwitzbäder, Ch. bis 2,0, selten bis 3,0 pro g die, der Fieberausbruch unterdrückt. Daß die mikroskopische Frühdiagnose der M. überhaupt möglich, hat auch Schaudinn später gezeigt.

Wenn sich bei relativem Wohlbefinden Pa. fanden, wurde dasselbe energische Verfahren eingeleitet und unbedingte Schonung des Körpers gefordert.

Handelte es sich um unberechtigte Klagen, so hatte die Anfertigung des Blutpräparates die Leute dem Dienste nur wenige Minuten entzogen. Alle Leute bis auf vier wurden im Laufe des Jahres durchschnittlich einige Dutzend Male untersucht, in erster Linie diejenigen, die, ohne Klagen zu haben, vermehrter Infektionsgefahr ausgesetzt waren.

Es wurde außerdem durchschnittlich alle 3—4 Tage 1 g Ch. gegeben, bei mehrtägigem Besuche hintereinander in schwer verseuchter M.-Gegend jeden 3. Tag. Ein Pa.-Träger durfte in den nächsten 14 Tagen, manchmal noch länger, nicht an Land gehen und blieb auch später unter ständiger ärztlicher Blutkontrolle. Von anstrengendem Dienste in der Sonne wurde er befreit.

Diese Methode war gleichzeitig eine Kombination mit Methode A ad 2 (vgl. weiter unten).

Bei dieser Behandlungsweise kann es in Kamerun selbst zu 20 Neuerkrankungen = 23,49% der Besatzung, 7 Rezidiven = 8,14%, darunter 7 Fälle mit nur einem Tag Fieber, die ohne Blutuntersuchung gar nicht als M. bezeichnet wären. In 2 Fällen bestand nur Temperaturerhöhung auf 37,8 bzw. starke Störung des Allgemeinbefindens und Diarrhöe. In **früheren Jahren war das 15—20fache an Erkrankungen in Zugang gekommen,** insbesondere die Zahl der Rezidive im Verhältnis zu meinen Fällen unvergleichlich höher gewesen.

Es war also schon damals 1894/95 der Beweis erbracht, daß

a) bei einer energischen Ch.-Therapie, energischer Ch.-Nachbehandlung und energischer Ch.-Prophylaxe die Erkrankungszahl äußerst gering sein kann,

b) daß die prophylaktischen Blutuntersuchungen den Ausbruch des Fiebers bei rechtzeitig gegebenem Ch. oft verhüten halfen.

Ich habe selber später hervorgehoben, daß **dieser letztere Teil der Methode** der Prophylaxe nur unter besonders günstigen Verhältnissen praktische Nachahmung finden könnte, wie an Bord von Schiffen und bei erheblicher mikroskopischer Übung, habe aber den außerordentlichen Wert einer energischen, möglichst frühzeitigen Ch.-Behandlung und Nachbehandlung, sowie strengen Ch.-Prophylaxe bei gleichzeitiger Blutkontrolle schon damals aufs schärfste betont. Dabei waren die Unterkunfts- und Verpflegungsverhältnisse die denkbar kläglichsten, wie sie uns heute geradezu unglaublich vorkommen würden, und die Infektionsmöglichkeiten in Kamerun täglich gegeben, da viele schwere Arbeiten an Land zu erledigen waren. Keiner meiner Leute starb, keiner brauchte zurückgesandt zu werden. Alle sahen bei der Rückkehr blühend aus, die meisten hatten an Gewicht zugenommen.

Dieser Erfolg erregte damals allgemeines Erstaunen.

b) R. Kochs Methode.

(Aufsuchen und Behandeln der Parasitenträger.)

Nach R. Koch muß in dem M.-Gebiete schon während der dem Ausbruch der M. vorhergehenden Zeit das Blut aller Verdächtigen auf Pa. untersucht werden. Am

besten würden überhaupt alle Einwohner untersucht, vor allem auch die meist infizierten Kinder, ferner auch die zugereisten Personen aus einer M.-Gegend. Diese müßten bei Erkrankung gründlich ausgeheilt werden, damit die An. nicht mehr M.-Keime aus dem Blute derselben aufnehmen und auf andere übertragen könnten.

R. Koch empfahl zunächst, allen von M. Geheilten alle 7 Tage 1 g Ch. zu geben, später, als dies nicht genügte, jeden 10. und 11. Tag beziehungsweise jeden 9. und 10. Tag und dieses 2 bzw. 3 Monate durchzuführen. Als auch diese Dosis sich als zu gering erwies, gaben R. Koch's Schüler jeden 8. und 9. Tag bzw. sogar jeden 7. und 8. Tag je 1 g. Nach R. Koch kann man am Abschluß der Behandlung fast mit Sicherheit auf eine Heilung rechnen. Bei Kindern unter 10 Jahren beträgt die Dosis nur 0,1 für jedes Lebensjahr.

R. Koch gab an, in Neuguinea ausgezeichnete Resultate mit seiner Methode erzielt zu haben, indem die M. nach einer energischen Bekämpfung in Stephansort völlig verschwunden sei. — Nach mündlichen Nachrichten soll aber schon im nächsten Jahre die M. wieder aufgetreten sein. (Vgl. Hintze weiter unten.)

Von R. Koch's Schülern arbeitete Frosch im Dezember 1900 auf der m.-berüchtigten Insel Brioni Grande in der Nähe von Pola in Istrien. Von 407 Einwohnern fand er 16% m.-infiziert. Er gab das Ch. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen in 8tägigem Abstande zu 1 g, ohne daß sämtliche T.-Rezidive selbst durch diese energische Behandlung beseitigt wurden.

Auch die entsprechenden Versuche Gosios bei Grosseto in Toskana (Italien) blieben nicht ohne Widerspruch.

Mühlens sanierte nach ähnlichen Gesichtspunkten die Gegend von Wilhelmshaven und Emden an der deutschen Nordseeküste, Sofer in Istrien und Dalmatien, Vagedes in Deutsch-S.-W.-Afrika.

Alle diese Versuche sind entweder in einem kultivierten Lande oder auf abgeschlossenen Inseln (z. B. auch auf Formosa von den Japanern) oder in einem wüstenähnlichen Lande mit äußerst dünner Bevölkerung angestellt. Bedeutend lehrreicher für die eigentliche Tropenforschung ist schon der Assanierungsversuch, den Ollwig in einer echten Tropengegend, in Dar-es-Salam in Deutschostafrika, 1901 begann.

Daselbst war nach Ollwig jede An.-Vertilgung ausgeschlossen. Ollwig verzichtete ebenfalls auf jede Unterstützung seiner Methode durch andere Mittel wie z. B. mechanischen Schutz usw. Vor allem suchte er den Einwurf zu entkräften, daß die Methode R. Koch's bei einer fluktuierenden Bevölkerung nicht anwendbar wäre. Er teilte sich die Stadt in verschiedene Blocks und nahm einen Block nach dem anderen mit Hilfe seiner Hilfskräfte systematisch in Behandlung.

Wir dürfen bei der Beurteilung der Resultate aber nicht vergessen, daß die Morbidität an M. in allen M.-Ländern jahrelang hintereinander außerordentlich schwanken kann.

Sodann ist in fast allen emporstrebenden tropischen M.-Ländern im allgemeinen eine zunehmende Besserung der M.-Morbidität vorhanden (Java, Indien). **Die M. ist cum grano salis eine Krankheit der Unkultur.** Seit der vermehrten Kenntnis der Ätiologie und vor allem seit Kenntnis der Rolle der An. wird namentlich in den letzten Jahren eine Fülle unbewußter Prophylaxe seitens der Europäer getrieben, wo eine offizielle systematische Prophylaxe noch gar nicht eingeführt ist.

Theoretisch muß von vornherein zugegeben werden, daß ein mit Begeisterung erfüllter und mit genügenden Hilfskräften und Vollmachten ausgerüsteter Arzt mit dieser Methode günstige Resultate erzielen kann in besonders dafür geeigneten, von anderen M.-Orten abgeschlossenen Gegenden und mit disziplinierter Bevölkerung. Ja, es könnten die Resultate auch bleibende werden, immer vorausgesetzt, daß dieselbe ständige Kontrolle auch später weitergeübt und jeder Zuzug von Pa.-Trägern vermieden wird.

Trotzdem war in Daressalam selbst und in Tanga der spätere

Erfolg der R. Koch'schen Methode nach den kritischen Untersuchungen Manteufel's und Orenstein's jedenfalls als ein negativer bzw. recht mäßiger zu bezeichnen.

Um chronische Fälle zur Heilung bringen zu können, ist eben eine so langwierige, individuelle Behandlung notwendig, wie sie bei einer Massenbehandlung der M. nur äußerst schwer geleistet werden kann. (Vgl. auch Kap. Ch.-Resistenz.)

O. Lenz hatte jedenfalls mit dem Koch'schen Verfahren in der Seefestung Pola (Adriat. Meer), Korteweg in Holland in der Zaangegend bei Amsterdam, die Gebrüder Sergent in Frankreich z. T. gar keinen bzw. keinen überzeugenden Erfolg, trotzdem z. B. in Holland die Bedingungen an sich für den Versuch recht günstige waren. (Wohlhabende, gewissenhafte Bevölkerung, reichlich Chinin.)

In Deutsch-Guinea, in Bogadjim, wo Dempwolff durch das R. Koch'sche Verfahren die Morbidität von 66% auf 9% herabdrückte, fand Hintze bereits nach 6wöchentlicher Abwesenheit dieselbe wieder bis auf 54% gestiegen.

Ferner sind, wie Verfasser schon 1900 auf Grund seiner in Westafrika und später auf den Kap-Verdischen Inseln erhobenen Befunde gegen Koch geltend machte, die Kinder der Eingeborenen, wenn auch vorwiegend, dennoch durchaus nicht überall die alleinigen Träger der Infektion. Vgl. Kap. XXIII.

In solchen Fällen ist also die ganze Bevölkerung als infiziert zu betrachten. Es wäre dann jedenfalls weitaus das Einfachste und vielleicht auch das Sicherste, wenn möglich die ganze Bevölkerung, wenigstens bis zum 15. Lebensjahre, zu chininisieren, wenn man schon die M. im großen und durch Ch. allein ausrotten will, und von den älteren Leuten die mit Milztumor behafteten ebenfalls mit Ch. zu behandeln. Wir kämen damit von selbst zu Methode A ad 2 (vgl. unten).

Will man allein auf Grund von Blutuntersuchungen die M.-Pa. in einer ganzen Bevölkerung ausrotten, müssen diese Untersuchungen, um brauchbare Resultate zu ergeben, jedenfalls etwa alle 3 Monate in endemischer Gegend, in epidemischer in der Epidemie- und der präepidemischen Periode stattfinden.

Aber selbst wenn bloß die durch vorherige Blutuntersuchung Ausgewählten zu chininisieren wären, ist die ständige Blutkontrolle bei einer scheuen, fluktuierenden, abergläubischen Bevölkerung ungemein schwierig, wenn noch keine geregelte Verwaltung besteht. Jedenfalls ist es in den meisten Gegenden unmöglich, mit dieser Methode allein zu assanieren (Ross, Celli, Stephens und Christophers, Verfasser).

Theoretisch müßten sodann sämtliche Gametenträger isoliert werden, um den An. die Möglichkeit zu nehmen, mit dem Blute jener andere zu infizieren. Bei farbigen Eingeborenen ist das natürlich unmöglich, da man dann die erste Zeit hindurch oft mindestens 50% der Bevölkerung hinter Mückengaze usw. einsperren müßte. Es ist praktisch im allgemeinen auch unmöglich, Eurpoäer so lange abzusondern, als sie noch Gameten in ihrem Blute haben. Wie wir sahen, können sich die Gameten nach Schwinden des Fiebers noch Wochen und Monate bei vollkommenem Wohlbefinden noch im Blute des Patienten finden. Es wäre daher eine durch nichts zu rechtfertigende Härte, diese Leute zu Gefangenen zu machen. Etwas anderes ist es, wenn Gametenträger in m.-freie Gegenden einwandern, in denen die Bedingungen zur Ausbreitung der M. gegeben sind — Anopheles, Sümpfe, gleichmäßig hohe Temp. usw. — oder wenn Kriegsverhältnisse herrschen. Es ist dann im Interesse der Gesamtheit notwendig, eine Isolierung und möglichst kräftige Behandlung zu erzielen, bis die Gameten verschwunden sind. Wenn irgend möglich, wird man aber diese Patienten in m.-freie Gegenden senden.

F. Plehn war überhaupt gegen eine Chininisierung der eingeborenen Bevölkerung einer M.-Gegend, da dadurch nur der Immunisierungsprozeß gestört werde, und eine Krankheit, die die Eingeborenen bis dahin kaum bemerkt haben, zu einer unter Umständen ziemlich gefahrdrohenden erst gemacht werde.

Bei dem hohen Ziele dürften allerdings gerade diese Bedenken und Schwierigkeiten, die schließlich nur für die erste Zeit z. T. zuträfen, uns nicht abhalten, wenn nicht eben praktische Schwierigkeiten vorlägen.

Präepidemische Prophylaxe.

Zuerst von Golgi in der Gegend von Pavia, Cremona, Mailand durchgeführt.

Golgi gab von Mitte Februar bis März Ch. nur den wirklich Malariainfizierten. Während der Zeit von April bis Mitte Mai erhielt die ganze Bevölkerung Chininbehandlung. Während der Sommer- und Herbstfieber beschränkte man sich auf die energische Behandlung der Fiebernden, die unter beständiger Blutkontrolle standen. Für die präepidemische Behandlung gab man das Staatschinin oder Mixtura Baccelli. Carter empfiehlt ebenfalls, mit der Ch.-Prophylaxe schon 2 Monate vor Eintritt der Epidemie zu beginnen.

Grassi gab, von denselben Gesichtspunkten wie Koch ausgehend, Ch. ebenfalls prophylaktisch in der präepidemischen Periode, erprobte aber auch die anderen Methoden der Prophylaxe (mechanischen Schutz). Vgl. auch unter Esanophele (Arsenpräparate) Kap. „Therapie".

Zusammenfassung.

Die Methode der systematischen Aufsuchung der Pa.-Träger und der energischen Ch.-Behandlung kann unter bestimmten Verhältnissen, disziplinierte, nicht fluktuierende Bevölkerung vorausgesetzt, bei guter staatlicher Unterstützung, in der Hand energischer Ärzte ausgezeichnete Ergebnisse liefern, versagt aber in den Tropen meist bei Anwendung auf größere Mengen der eingeborenen Bevölkerung. In epidemischen M.-Gegenden sei besonders die präepidemische Methode empfohlen. D. h. man untersuche auf der nördlichen Halbkugel im April/Mai/Juni das Blut bei allen Verdächtigen bzw. früheren M.-Kranken auf Pa. und behandle dann energisch ev. mit Ch.

2. Eigentliche Chininprophylaxe.

(Ausrottung der in den Körper vielleicht eindringenden Keime gleich im Beginn ihrer Entwicklung durch Ch.)

Der englische Marinearzt Lind gab bereits im 18. Jahrhundert Leuten, die in M.-Gegenden an Land gehen mußten, täglich 0,7 Ch., Blane 2mal monatlich 1—2 g Ch., was natürlich viel zu wenig war.

Auch in der früheren preußischen Marine wurde Ch. gegeben, die betr. Bestimmung aber schon 1879 wegen mangelnder Resultate wieder aufgehoben.

Nach Carnegie Brown (vgl. Transactions Soc. of Trop. Med. a. Hyg., Vol. IV, N. 7, 1911) empfahl die Sanitätskommission der Vereinigten Staaten schon 1861 Ch.-Prophylaxe, mit dem Hinweise, daß ein Eisenbahnunternehmer unter Unterstützung eines Arztes 150 Arbeitern in einer malariareichen Gegend regelmäßig Ch. gab, mit dem Erfolg, daß alle 150 Arbeiter ihren Kontrakt ohne einen Anfall durchhalten konnten.

Der berühmte deutsche Afrikareisende Schweinfurth nahm ebenfalls schon prophylaktisch Ch. Französische und englische Ärzte gaben ebenfalls vereinzelt Ch. prophylaktisch, aber meist in sehr verschiedener Dosis, nicht lange genug und vor allem nicht systematisch.

Laborde gab 0,1 bis 0,3 g täglich, Laveran 0,4 bis 0,6 jeden 2. Tag. A. Plehn in Niederl. Indien und Schellong in Neu-Guinea 1,0 wöchentlich einmal, Buwalda 1 g dreimal wöchentlich.

Buchanan gab Cinchonidin täglich 0,36 mit dem Resultat, daß die Prophylaktiker nur halb soviel wie die Nichtprophylaktiker an M. erkrankten.

Fearnside gab 25 Kranken einen um den anderen Tag 0,3 Ch. und Cinchonidin mit gutem Erfolge. Gameten traten nicht auf.

An der Hand eines einheitlichen Materials, lange Zeit hindurch und von systematischen Gesichtspunkten ausgehend, gab Verfasser das Ch. als Erster prophylaktisch (Centralbl. f. B. u. P. 1896 Bd. 20, Nr. 18/19).

Theoretisch ist die M.-Bekämpfung durch Ch. natürlich viel einfacher als die oft sehr komplizierte und schwierige Mückenbekämpfung.

Es ist unmöglich, das Riesenmaterial über die Ch.-Prophylaxe, welches z. B. auch im Tropical Diseases Bulletin unter „Diseases Prevention" zusammengestellt ist, hier im einzelnen zu erörtern. Es muß auf diese Arbeiten selber hingewiesen werden. Vgl. auch MACFIE und FRASER (1920).

R. ROSS will hier die eigentliche Prophylaxe und die Prophylaxe gegen die Rückfälle trennen, was m. E. praktisch im Interesse eines allgemeinen schematischen Vorgehens bei größeren Bevölkerungsmengen nicht wünschenswert ist.

Wegen der unendlichen Mannigfaltigkeit der Methoden in der prophylaktischen Ch.-Verabreichung, die in den letzten Jahrzehnten geübt wurde, trennen wir die einzelnen am besten nach der Zeit der Zwischenräume zwischen den einzelnen Ch.-Gaben in langfristige, kurzfristige, tägliche Ch.-Prophylaxe und werden zum Schluß die einzelnen Methoden gegeneinander abwägen.

a) Langfristige Chininprophylaxe.

(Ch. jeden 9. und 10., oder 8. und 9., bzw. 7. und 8., oder 6. und 7. Tag.)

Dieses Verfahren würde theoretisch an sich deswegen berechtigt sein, weil häufig derselbe Mensch in einer M.-Gegend an demselben Orte an mehreren Abenden hintereinander infiziert werden kann.

Der deutsche Marinearzt H. SCHRÖDER dürfte als Erster diese 2tägige Prophylaxe empfohlen haben.

HINTZE, der selber trotz 9- und 10tägiger Prophylaxe von 1 g bereits M. und Schwarzwasserfieber bekam, sah später in Togo auch Fälle von M. trotz 6- und 7tägiger 1 g-Prophylaxe.

BEYER hielt in Togo im allgemeinen 1 g Ch. jeden 8. und 9. Tag für ausreichend, glaubt aber eine mit der Zeit stärker werdende Nebenwirkung des Ch. feststellen zu können, was ich nicht allgemein bestätigen konnte.

KÜLZ empfahl, nachdem er die 9- und 10tägige Prophylaxe in Togo nicht wirksam genug gefunden, Euchinin, jeden 8. und 9. Tag abends 1 g, zu nehmen, welches stets gut vertragen wurde und in Togo während seiner Beobachtungszeit absoluten Schutz gegen Schwarzwasserfieber zu erzielen schien??? Er bevorzugte später aber 0,5 g Ch. jeden 5. und 6. Tag.

KRÜGER in Togo empfahl in den mückenreichen Gegenden, wo eine allgemeine Assanierung nicht durchgeführt werden kann, 1 g Ch. jeden 7. und 8. Tag, sonst jeden 8. und 9. Tag. Die Assanierung müsse aber doch das Ziel unserer Bestrebungen sein.

WENDLAND sagt, daß zu einer ganz strengen Prophylaxe nach KOCH im Bismarckarchipel nicht viele Menschen zu bringen wären. $^2/_3$ der betreffenden Kranken bzw. der zu Überwachenden erschienen gar nicht zur Kontrolle.

BERG gab in Südwestafrika anfangs 1 g Ch. jeden 8. und 9. Tag, später, da trotzdem M. mit Rückfällen eintrat, jeden 7. und 8. Tag abends.

MEIXNER und KUDICKE sahen in Ostafrika trotz Ch. jeden 7. und 8., bzw. jeden 6. und 7. Tag in 12,5% bis 57,1% M. auftreten. Med. Berichte aus Dtsch. Schutzgebieten.

ZUR VERTH erlebte, in dem malariaberüchtigten Mohoro in Deutsch-Ostafrika, daß 61% der von ihm beobachteten Europäer in 5 Monaten an M. erkrankten, trotzdem sie im September bis Dezember jeden 6. und 7. Tag 1 g, im Januar jeden 9. und 10. Tag 1 g Ch. erhalten hatten, und zog daher ZIEMANN's Methode (vgl. weiter unten) vor, als das Ch. am 2. Tage schlecht vertragen wurde.

Später gaben die Anhänger der 2tägigen Ch.-Prophylaxe mehr und mehr Ch. 1 g jeden 6. und 7. Tag, z. B. NOCHT und seine Schüler (z. T. in refracta dosi) und noch 2 Monate nach Verlassen der M.-Gegend.

Die Begründung ist die, daß man, da die kürzeste Inkubationszeit 7 Tage dauert, wenigstens mindestens einmal während dieser Zeit eine therapeutische Ch.-Dosis von 1 g zu nehmen hat. Die Doppeldosis wurde für nötig erkannt, um die bei der ersten Dosis nicht abgetöteten Pa. zu vernichten.

b) Tägliche Chininprophylaxe

wird meist entweder nach CELLI geübt (täglich 0,4, d. h. morgens und abends 0,2) oder nach englischer bzw. französischer Vorschrift (täglich morgens oder abends 0,2 bzw. 0,25 oder 0,3). Letztere Methode ist vielfach in englischen Kolonien üblich.

Auf Formosa gaben die Japaner anfänglich täglich 0,2 bei Erwachsenen, bei Kindern Euchinin und bei Milztumor Esanophele, was zweifellos zu wenig war.

Die Methode, tägliche Ch.-Dosen zu geben, haben, nach SERGENT, SEZARY bereits 1891, CORNEBOIS 1894 geübt.

Cellis Methode.

CELLI gab während der Epidemiezeit (d. h. von Mitte Juni an) in Italien allen an einem M.-Orte Ansässigen täglich durchschnittlich 0,4 Ch. hydrochloricum oder bisulfuricum, Kindern unter 10 Jahren die Hälfte, oder ausnahmsweise, wenn es nicht anders möglich ist, Sonnabends und Sonntags Erwachsenen je 1,0, Kindern 0,5, bei Fiebern 7—8 Tage lang $1\,^1/_5$ bis $1\,^2/_5$ g Ch. täglich, Kindern die Hälfte. Darauf wieder tägliche Behandlung mit 0,4 g Ch. Er rühmt diese Methode als einfach und jedem zugänglich. Sie hätte außerdem nach MARIANI den Vorteil, daß das täglich bei vollem Magen eingenommene Ch. sich im Blute zum Doppelten der ersten Dosis anhäuft und so immer einen genügenden Vorrat bildet. Zwischen den einzelnen Epidemiezeiten werden also nur die Fiebernden behandelt. Die mühselige Blutuntersuchung fällt fort.

Die Erfolge waren ausgezeichnet. Vgl. Atti d. soc. per gli studi della M.

An Orten mit schwerer M. ließ CELLI um die Hälfte stärkere Dosen Ch. geben. Jedenfalls ist nach CELLI die Prophylaxe mittels Ch. bis jetzt die einzig praktische, um die in ungeschützten Häusern wohnenden Leute und die Nachtarbeiter vor Fieber zu schützen. Leider verweigerten öfter gerade die Saisonarbeiter die Chininisierung.

Die Tabletten von Ch. hydrochl. sind überzuckert. Den Kindern gab C. Chinintannat-Schokoladetabletten. CELEBRINI empfahl für Istrien und Dalmatien ein ähnliches Vorgehen wie dasjenige CELLI's, ebenso CARDAMATIS und SAVAS für Griechenland.

GAUDIOSI und GAVALLINI (1914) hatten 1909/10 bei 3monatigem Aufenthalt in Daressalam, 1 Monat in Monbassa, bei Anwendung der CELLI'schen Prophylaxe unter 150 Personen der Schiffsmannschaft nur 4 Fälle von M., obgleich die Matrosen auf Deck schliefen. Zu gleicher Zeit wurden auf den deutschen Kreuzern „Seeadler" und „Sperber" in Daressalem 50% M.-Fälle beobachtet bei Anwendung der KOCH'schen Prophylaxe.

HEHIR empfiehlt täglich während der Malariazeit $\frac{1}{3}$ g. Er gibt jedoch in schweren M.-Gegenden am 7. Tage statt $\frac{1}{3}$ g $^2/_3$, in besonders schweren M.-Gegenden sogar 1 ganzes Gramm am 7. Tage.

Die Franzosen, besonders die Gebrüder SERGENT in Algier kamen meist sogar mit 0,2 bzw. 0,25 g Ch. aus. Dort erhalten Kinder über 3 und unter 10 Jahren 20 cg Ch. (Chinintannat.) jeden Morgen vom 1. Mai bis zum 1. November, also zur Malariazeit, die Kinder über 10 Jahren und die Erwachsenen je nach den örtlichen Verhältnissen 20—40 cg, und zwar durch besondere Ch.-Verteiler. GRALL gab im Weltkriege bei besonders starker Infektionsgefahr sogar 2mal täglich 0,25 g.

Nach BOUFFARD soll im französischen Sudan täglicher Gebrauch von Ch. hydrochl. 0,25 bis 0,5 Infektion ausreichend verhütet haben, ebenso nach KERMORGANT 0,25 auf den Hochebenen Madagaskars, wo eine mechanische Bekämpfung der Mücken wegen der Reiskultur nicht möglich war. Zu ähnlichen Resultaten kam YOFÉ bei Haifa nahe Jerusalem, der 0,25 und 0,5 täglich abwechselnd gab.

MARCHOUX ließ in St. Louis (West-Afrika) 200 Menschen alle 5 Tage 1 g Ch. nehmen, während 66 Menschen täglich 0,25 Ch. bekamen und 68 überhaupt keines. Die Beobachtungszeit dauerte vom Juni bis zum November. Bei der Ch.-Prophylaxe alle 5 Tage erkrankten 43%, bei der Prophylaxe mit 0,25 alle Tage 11% und ohne Ch.-Prophylaxe 96%.

Die SERGENTS sahen ebenfalls die tägliche Prophylaxe zu 0,2 der 3tägigen und der 6tägigen zu 0,6 etwas überlegen und beobachteten 1905 bei 2000 täglich Chininisierten (zu 0,2) in 8,2% sogar völlige Heilung.

Nach BOYÉ gibt man in schwachinfizierten Gegenden wie z. B. im Delta und einigen Stationen des mittleren Tonkin Ch. nur während der 4 Malariamonate März, April, September und Oktober, und zwar 3mal in der Woche hintereinander, in anderen Gegenden 5mal wöchentlich, an den ersten 2 Tagen 0,5, an den letzten 3 Tagen täglich 0,25.

Demgegenüber wurden gegen die tägliche Prophylaxe (besonders von 0,2—0,3) doch eine ganze Reihe Bedenken laut.

ZIEMANN konnte bestätigen, daß zwar eine ganze Anzahl Engländer an der Westküste Afrikas bei Ch. 0,3 täglich scheinbar gesund blieben, sah aber auch durchaus nicht selten schwere Anämie und zahlreiche Pa.-Träger trotz täglich 0,3 g Ch., mit anderen Worten Ch.-Resistenz, was auch HUDLESTON in Indien bestätigte. Es war das besonders der Fall, wenn diese Prophylaxe erst nach Eintreten der Infektion einsetzte.

MALCOLM WATSON (1911) fand sogar jede Ch.-Prophylaxe in Dosen, die kleiner als 0,6 am Tage war, bei einem Index endemicus von 75% nutzlos. Er sah selbst nach Ch.-Dosen von 0,6 an 6 Wochentagen noch bei 20—30% der Eingewanderten M.-Pa. im Blut.

Auch RYLEY spricht sich gegen tägliche Ch.-Prophylaxe mit ⅓ g aus. Er fand, daß in einer M.-Gegend in Hongkong eine Kompagnie, die täglich ⅓ g Ch. erhielt, zu 47% m.-infiziert wurde, eine andere, die kein Ch. bekam, zu 49%. Ebenso sah PELLÉ trotz 0,3 g Ch. täglich bei Anophelesplage Fieber auftreten.

Nach ESPACH, MOODY und CARTER (1918) erhielten auf 2 amerikanischen moskitogeschützten Kanonenbooten in Tampico (Mexiko) die 1. Hälfte der Besatzung täglich 0,3 Ch. sulf. prophylaktisch, die andere nichts. Die erstere erkrankte zu 62,3%, die letztere zu 67,8%!! Also kein nennenswerter Unterschied.

JOJOT beobachtete bei den französischen und englischen Kolonialtruppen bei der Eroberung der deutschen Kolonie Kamerun im Weltkriege bei einer Prophylaxe von täglich 0,25 viele und schwere M.-Fälle, sogar, wie ich schon früher betr. Kamerun geschrieben hatte, von remittierendem oder kontinuierlichem Typ und auch Fälle von schwerstem Schwarzwasserfieber. Er gibt zwar noch keine Zahlen an. Es scheint aber doch auch aus seinen Ausführungen hervorzugehen, daß diese Prophylaxe mit kleinen täglichen Ch.-Dosen für Kamerun und für Perniziosa zu gering war.

Also eine glänzende Bestätigung meiner früheren Ansicht. Auch LINNEL hatte mit 0,3 täglich bei 2000 Tamulen während 2 ½ Jahre völligen Mißerfolg, ebenso PAOLETTI (1919) mit 0,4 Ch. tägl. in Albanien, ZWEIG und MATKO (1916) mit tägl. 0,3.

GABBI spricht sich ebenfalls gegen die allgemeine Anwendung der CELLI'schen Methode aus (vgl. auch Med. Jahresbericht über die Deutschen Kolonien 1911/12). Auch RAI KAILAS CHANDRA BOSE BAHADUR (Proceedings of the 3. meeting usw. 1912) erklärte sich für große prophylaktische Ch.-Dosen.

WALBAUM sah im bolivianischen Acre-Gebiet sogar eine ausgesprochene Scheu gegen häufigere kleinere Dosen und mußte schon deswegen zu größeren Dosen zurückkehren.[1])

c) Kurzfristige Chininprophylaxe

(jeden 2., 3., bzw. 4. Tag Chinin).

Die Zahl der einzelnen „Methoden" ist auch bei dieser Ch.-Prophylaxe eine große. Den meisten gemeinsam ist, daß sie einzelnen Beobachtern wirksam scheinen, anderen weniger oder gar nicht.

Nach GRINOT (nach MARCHOUX und GRALL) haben bereits 1896 in Dakar von 124 Menschen 50 alle 2 Tage 25 cg Ch. genommen. Nur bei 17, d. h. 34%, kam es dabei zum Fieberausbruch, während von 74 nicht Behandelten 56, d. h. 76%, Fieber bekamen. Wie MARCHOUX und GRALL richtig bemerken, wäre das Resultat bei stärkerer Ch.-Dosis noch besser geworden.

[1]) HANSCHELL, H. M., (The prevention of Sub-tertian Malaria-Transact. Roy. Soc. Trop. Med. u. Hyg. Vol. 18. Nr. 1—2, 1924) spricht sich ebenfalls gegen 0,3 bei Perniziosa aus.

Die Gebr. SERGENT sahen bei 788 Mann französischer Truppen, die sich 150 Tage in einer M.-Gegend aufhalten mußten, bei Ch.-Prophylaxe von 0,5 g alle 3 Tage nur einen einzigen M.-Anfall. CHAGAS kam in Süd-Brasilien ebenfalls mit 0,5 g Ch. jeden 2. Tag aus. Dort kam, da die An. nur in der Dämmerung, nicht nachts stachen, sowieso weniger mechanischer Schutz als Ch.-Prophylaxe in Frage. Ersteren beschränkten die SERGENTS mehr auf die Angestellten des Gouvernements und der Eisenbahn.

A. PLEHN gab in Kamerun jeden 5. Tag 0,5 und will damit noch 6 Monate nach dem letzten Fieberanfall oder nach der letzten Infektionsmöglichkeit ausgekommen sein. Nur, wenn er damit nicht auskam, gab er 0,5 g Ch. jeden 5. und 6. Tag.

Ich selber habe es aber sehr oft erlebt, daß Patienten, die anfangs nach A. PLEHN das Ch. nahmen, wegen der immer wiederkehrenden Fieber sich zu meiner unten zu erwähnenden 1 g-Prophylaxe bekehrten.

Lehren aus den bisher mitgeteilten Resultaten.

Aus dem Vorstehenden ergibt sich eine Fülle scheinbarer Widersprüche.

Dieselben lösen sich, wenn man die Verschiedenheit in der Virulenz der M.-Pa. in den einzelnen Ländern berücksichtigt, ferner die Verschiedenheit je nach dem beobachteten Menschenmaterial, und je nachdem es sich um epidemische oder endemische, schwach oder hoch endemische M. handelt, ferner, je **nachdem es sich um bereits akklimatisierte oder noch nicht akklimatisierte Personen handelt. Die Erkrankungsziffer bei letzteren wird stets höher sein, welche Methode man auch wählen möge.** Vgl. auch HUNTEMÜLLER (1920). Auch die Energie und Ausdauer der einzelnen Ärzte dürfte zum Teil bei der Beurteilung der geübten Prophylaxe eine Rolle spielen können, ferner der Umstand, ob die Ch.Prophylaxe unter ärztlicher Kontrolle stattfindet oder nicht, und ob es sich um Prophylaxe einer ganzen Bevölkerung handelt oder ganz bestimmter ärztlich genau kontrollierbarer Leute, wie Schiffsbesatzungen, Soldaten, Arbeiter, Gefangene usw.

Auf keinen Fall dürfen aber Ärzte, die vielleicht während gewisser Zeit einige wenige Dutzend Menschen einer bestimmten Methode unterwerfen, diese Erfahrung als allgemein gültig betrachten. Wir sahen ja, daß selbst die einzelnen M.-Jahre in Gegenden mit epidemischer und endemischer M. durchaus verschieden verlaufen können. Mir erscheinen jahrelange Erfahrungen in ein und derselben Gegend beweisender.

Ärzte schützen auch sich und ihre Angehörigen ganz unwillkürlich nicht nur durch Ch., sondern auch durch andere Maßnahmen ganz anders gegen die M. als die Masse der übrigen Bevölkerung.

Die Prophylaxe in einer Gegend mit chininfesten Pa.-Stämmen wird ferner von anderen Gesichtspunkten zu beurteilen sein als in einer Gegend, in der ch.-feste Stämme sich nicht finden.

Insbesondere sind die Erfahrungen, die Schiffsärzte bei ihrer Mannschaft mit einer bestimmten Methode in einer Gegend machen, nicht als allgemein gültig für die betreffende Gegend anzusehen. Die Besatzung eines Schiffes befindet sich gewissermaßen in der Lage einer Bevölkerung mit Saisonmalaria, da sie nach Verlassen der Gegend den Einwirkungen der M. wieder entzogen wird und Gelegenheit erhält, sich wieder zu erholen.

Man muß bei Vergleichung der Resultate der verschiedenen Methoden in den einzelnen Fällen auch wohl prüfen, ob die betreffende Methode sofort nach Betreten der betr. M.-Gegend begonnen hat oder erst, nachdem die Möglichkeit zur Infektion gegeben war. **War es erst zur Bildung von Dauerformen der M.-Pa. im Blute gekommen, wird keine noch so strenge Ch.-Prophylaxe das Auftreten von Rezidiven verhüten können.** Diese kritische Auswahl der Fälle habe ich häufig genug in der Statistik ganz vermißt. Im übrigen kann ich nur immer wieder betonen, was ich

bereits seit Jahren vertreten habe, daß wir bei häufiger Infektionsmöglichkeit durch keine noch so geartete Methode der Ch.-Prophylaxe allein mit Sicherheit einen absoluten Schutz gegen die M. erzielen können. Am richtigsten erscheint daher, die Ch.-Prophylaxe überhaupt von dem M.-Index der Bevölkerung abhängig zu machen, wo die Möglichkeit der Untersuchung besteht.

Noch sicherer wäre theoretisch, den Sporozoitenindex der in den Eingeborenenhütten gefangenen An. zur Grundlage zu machen, wenn das praktisch nicht doch an dem Mangel geübter Untersucher scheitern würde.

Soviel läßt sich aus den in der Literatur mitgeteilten Tatsachen und aus eigenen Beobachtungen entnehmen, daß

1. in den Gegenden mit milder M. die Prophylaxe auch milder sein darf als in den mit schwererer, und daß sie in Gegenden mit „Saison"-M. nur während der Epidemiezeit und 6—8 Wochen vorher nötig ist,

2. **jede regelmäßige Ch.-Prophylaxe günstig die M. beeinflußt, in welcher Form das Ch. auch gegeben wird,** vorausgesetzt, daß nicht allzu kleine Dosen, unter 0,5, und nicht in zu seltenen Zwischenräumen gegeben werden,

3. jede energische Ch.-Prophylaxe die Gefahr des Eintritts von Schwarzwasserfieber sehr beschränkt bzw. aufhebt,

4. in Gegenden mit schwerer M. die ursprüngliche Prophylaxe nach R. Koch jeden 9. und 10., 8. und 9., 7. und 8. Tag 1 g, durchaus nicht immer genügend ist, zuweilen auch nicht die 6- und 7tägige, daß ferner bei täglicher Ch.-Gabe in kleinen Dosen in Gegenden mit schwerer M. chininfeste Pa. durch Auslese herangezüchtet werden können.

Jede überhaupt ausgeübte Chininprophylaxe muß

a) unschädlich für den betreffenden Prophylaktiker sein, damit keine Ch.-Scheu eintritt und

b) wirksam sein, ohne die Arbeitsfähigkeit aufzuheben.

Betreffs des Begriffs „wirksam" muß man sich, um das gleich vorweg zu nehmen, darüber klar sein, was man mit einer Ch.-Prophylaxe erreichen will. Will man mit wenigstens annähernder Sicherheit die etwa eingedrungenen Pa. gleich im Entstehen vernichten, so muß man von vornherein sich für 1 g-Dosen pro die entweder auf einmal oder in refracta dosi entscheiden. Will man die zu Schützenden möglichst wenig den unangenehmen Wirkungen des Ch. aussetzen, und will man es zur Not auf den Ausbruch eines Fiebers ankommen lassen, wenn nur die Pa. durch das Ch. noch abgeschwächt werden können, gibt man kleinere Ch.-Dosen. Zwischen diesen Möglichkeiten muß man wählen.

Wie wir schon oben sahen, wird ferner das Ch. bei 2tägiger Prophylaxe am 2. Tage oft durchaus nicht gut vertragen, wenigstens nicht auf die Dauer. Wenn nach Celli schon nach 0,4 Ch. eine Häufung der Wirkung eintritt, wie viel mehr ist diese nach 2tägiger Ch.-Dosis von 1,0 zu erwarten. Die Wirkung des Ch. macht sich eben bei den einzelnen Individuen wie auch in den einzelnen Ländern verschieden bemerkbar. Z. B. in einem Klima wie dem Kameruns mit seiner Treibhausatmosphäre, die oft den Schlaf mindert, wirkt es bei manchen unangenehmer als in einem trockenen Klima mit kühleren Nächten und erfrischenden Winden wie z. B. in S.-W.-Afrika usw.

Aus diesen Erwägungen heraus versuchte Verf. eine Art 3—4tägige „Universalprophylaxe" für alle M.-Gegenden auszubilden, welche jedoch eine weitgehende Individualisierung je nach den einzelnen Ländern, Konstitution der Menschen und Schwere der Fieber gestattet.

Begründung von Ziemanns 3 bzw. 4tägiger 1 g Chinin-Prophylaxe (Mittw. u. Sonnab. bzw. Sonntag).

1. Wir sahen schon, daß auch bei den Schülern R. KOCH's die Ch.-Termine immer näher aneinanderrückten, so daß einige schon jeden 7. und 8. Tag bzw. 6. und 7. Tag Ch. gaben, und daß selbst dann durchaus noch nicht mit Sicherheit eine Infektion vermieden wurde. Der Grund ist, daß bei dieser Prophylaxe das Ch. aus dem Menschen schon völlig ausgeschieden sein kann, wenn eine neue Infektion erfolgt. Es muß immer eine bestimmte Menge Ch. im Körper vorhanden sein, um prophylaktisch wirken zu können. Kleine tägliche Dosen sind aber, wie wir sahen, oft unwirksam zur Verhütung schwerer M. Durch MARIANI wissen wir andererseits, daß Ch. noch am dritten Tage nach der Ch.-Gabe, wenn auch nur in Spuren, im Urin nachweisbar ist. Deshalb liegt der Gedanke nahe, Ch. in größeren therapeutischen Dosen jeden 3.—4. Tag zu geben.

2. Die Perniziosapa. vermehren sich bei Neuerkrankungen fortwährend in mehr oder weniger unregelmäßiger Reihenfolge (früherer Vergleich mit einem Pelotonfeuer) die einzelnen Pa. selbst in etwa 2mal 24 h. Jedes überhaupt gegebene Ch. trifft also junge, ch.-empfindliche Schizonten. Gebe ich nun Ch. in therapeutischen Dosen, habe ich die Aussicht, die jungen Schizonten gleich abzutöten, die halberwachsenen wenigstens zu schwächen und so das Blut allmählich überhaupt zu sterilisieren.

3. Durch eine derartige, in Wellenform den Körper treffende Chininisierung in therapeutischer Dosis (auf einmal oder verteilt) war auch die Gefahr der Heranzüchtung ch.-resistenter Pa. (früher Ch.-Gewöhnung genannt) vermindert.

Wir haben also eine durch praktische Erwägungen sehr wohl begründete Methode vor uns, die trotzdem dem Körper weniger Ch. im Augenblick zuführt als die Methode CELLIS.

In gewissen Tropengegenden würden aber manche empfindliche Leute sogar 1 g Ch., auf 1mal alle (3—4) Tage, unangenehm empfinden. Es betrifft das besonders die Schwarzwasserfieberkandidaten.

Warum also nicht das instinktive Gefühl des Laien hinsichtlich Individualisierung der Prophylaxe in richtige Bahnen lenken! So mancher in den M.-Ländern ganz auf sich angewiesene Laie ist ja so wie so sein eigener Arzt. Darum eine Prophylaxe, welche im allgemeinen Regelmäßigkeit hinsichtlich Zeit und Menge der Ch.-Dosen fordert, aber dem Laien selber eine Individualisierung gestattet, welche im Bedarfsfalle verstärkt werden kann, deshalb wirksam ist und keine Belästigungen und keinen Widerwillen schafft.

Näheres über die 3 bzw. 4tägige Prophylaxe des Verfassers. (Mi. u. So. je 1 g.)

Aus praktischen Gründen gebe ich seit dem Weltkriege an bestimmten Wochentagen, Mittwochs und Sonnabends (oder Sonntags) je 1g (früher jeden 4. Tag) und zwar

bei noch nicht an M. erkrankt gewesenen

a) 5 pm 1 g Ch. oder, falls so nicht vertragen, 5 pm ½ g und ½ g vor dem Schlafengehen.

Da die An. meist in der Dunkelheit stechen und der Ch.-Spiegel 1—2 h nach der Einnahme am höchsten ist, kann man hoffen, so die eindringenden Sporozoiten evtl. gleich abzutöten. Wegen des Ohrensausens nehmen manche die ganze 1 g-Dosis vor dem Schlafengehen.

b) Bei schon an M. erkrankt gewesenen.

10 a. m. 1 g, bzw. 10 a. m. ½ g und 3 pm ½ g.

Da die Anfälle meist in die Tageszeit fallen und die Gefahr der Rezidive groß ist, wie wir sahen, kann man hoffen, auf diese Weise durch das Ch. auch junge, noch ch.-empfindliche Schizonten zu treffen.

c) Wird Ch. 1,0 oder 0,5 g, auch bei Zusatz von gleichen Dosen Bromkali nicht vertragen, kann man es natürlich in noch kleineren Dosen auf 1 ev. sogar 2 Tage verteilen. (Bei Schwarzwasserfiebergefahr vgl. dieses.)

d) Bei ganz besonders gesteigerter Infektionsgefahr kann man natürlich die Chiningaben noch steigern, z. B. Dienstag und Mittwoch, sowie Sonnabend und Sonntag je 0,6—0,8—1,0 bei verminderter Gefahr vermindern, z. B. Mittwoch und Sonnabend nur je 0,5 g.

Aus disziplinaren Gründen mußte ferner dieselbe Prophylaxe, welche Rezidive verhüten soll, auch diejenige sein, welche Neuerkrankungen verhütet. Im Falle einer wirklichen Erkrankung an M. wurden, wie schon unter Therapie erwähnt, noch nach erfolgter Entfieberung bzw. Schwinden der Schizonten mindestens 8 Tage (im Notfalle selbst 14 Tage) täglich je 1 g (bei Perniziosa 2 g) gegeben, dann 8 Tage (je 2 Tage Pause, 2 Tage Ch. 1 g, 2 Tage Pause, 2 Tage Ch. 1 g). Daran schließt sich dann erst meine gewöhnliche Prophylaxe, alle Mittwoch und Sonnabend 1 g, und zwar, wenn keine Blutkontrolle möglich, mindestens noch 2 Monate, sonst, bis mindestens 1 Monat lang das Blutbild normal geblieben ist. Gerade dieser verschärften Prophylaxe schreibe ich mit der im Anschluß an jene durchgeführten 3—4tägigen gewöhnlichen Pr. die relative Seltenheit von Rezidiven bei meinen Patienten zu.

Das A und O dieser Prophylaxe ist und bleibt aber

1. daß Ch. ständig oder nahezu ständig im Körper kreist,
2. daß es auch therapeutisch wirkt,
3. daß es nicht gleichmäßig, sondern in **Wellenform** auf die Pa. wirkt, und so leichter die Selektion Ch.-resistenter Pa. verhütet.

Im Weltkriege wurde jedenfalls die Ziemann'sche Prophylaxe Mittwoch und Sonnabend je 1 g von der Deutschen Heeresverwaltung für den Stellungskrieg und für die Etappentruppen als die empfehlenswerteste eingeführt.

Eugling empfahl ebenfalls meine Methode, gab aber Sonntags noch ½ g Ch. außerdem.

Jedenfalls soll man nach Möglichkeit bei dem einmal eingeschlagenen und als nicht lästig empfundenen Verfahren bleiben.

Wie man sieht, gestattet diese Methode unter Berücksichtigung von Alter und Konstitution bei zeitlicher Regelmäßigkeit eine weitgehende Individualisierung hinsichtlich der zu nehmenden Ch.-Menge.

Der Schutz gegen Schwarzwasserfieber ist ein äußerst weitgehender, falls gleich nach der Ankunft in der m.-verdächtigen Gegend mit der Prophylaxe begonnen wird.

Um die enorme Wichtigkeit einer regelmäßigen Ch.-Prophylaxe überhaupt, besonders für Länder mit schwerster M., zu zeigen, füge ich untenstehende Tabellen bei. Dieselben sind um so lehrreicher, als es sich vielfach um Leute handelt, die z. T. in den allereinfachsten Verhältnissen lebten und Mückenschutz z. T. recht nachlässig übten, und wurden persönlich aufs sorgfältigste durchgeprüft.

(Tabellen s. Seite 414.)

Ich bemerke dabei, daß als regelmäßige Prophylaktiker daselbst alle diejenigen aufgeführt sind, welche Ch. in irgendeiner Form regelmäßig genommen haben, sei es 1,0 g alle 4 bzw. 5 Tage, sei es 1,0 g jeden 8. und 9. bzw. 9. und 10. Tag, sei es in kleinen Dosen bis zu 0,5 alle 5, ja alle 7 Tage. Wären nur die Prophylaktiker berücksichtigt, die von Anfang an 1,0 alle 4 Tage nahmen, die Zahlen wären noch unendlich viel günstiger geworden (vgl. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 9, 1904).

Allgemeine Übersicht über die Resultate der Chininprophylaxe in Kamerun (1904). (Nach ZIEMANN.)

Beobachtete Fälle im ganzen	Zahl	Malariafrei blieben davon		Tropendienstfähig blieben davon		Es starben besonders an Schwarzwasserfieber u. anderen Folgekrankheiten		Krankheitshalber heimgesandt davon		Es erkrankten an Schwarzwasserfieber davon		Es starben an Schwarzwasserfieber allein	
		absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
Nichtprophylaktiker . .	25	0[1])	0,0	3[2])	12	9	36	8	32	15	60	7	28
Unregelmäßige Prophylaktiker	70	1[3])	1,43	47	67,14	6	8,57	6	8,57	35	50	6	8,57
Angeblich regelmäßige Prophylaktiker	69	11[4])	16	62	89,8	3	4,35	2	2,89	12	17,4	3	4,35
Summe:	164	12	7,32	112	68,3	18	10,97	17	10,36	62	57,8	16	9,76

Spezielle Übersicht über die Resultate der Chininprophylaxe bei Schwarzwasserfieberkranken allein (Kamerun).

Unter den Schwarzwasserfieberkranken waren	Zahl	Zahl der den Schwarzwasserfiebern voraufgegangenen Malariafieber		Zahl der Schwarzwasserfieber überhaupt		Tropendienstfähig blieben		Es starben an Schwarzwasserfieber allein		Krankheitshalber heimgesandt davon		Das fernere Schicksal blieb unbekannt	
		absolut	%	absolut	pro Kopf	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
Nichtprophylaktiker . .	15	sehr viele	—	35	2,33	0(?)	0(?)	7	46,66	5	33,33	3	20
Unregelmäßige Prophylaktiker	35	viele	—	83	2,37	19	54,3	6	17,14	5	14,29	5	14,28
Angeblich regelmäßige Prophylaktiker	12	eine Anzahl	—	19	1,5	8	66,66	3	25,0	1	8,33	—	—
Summe:	62	—	—	137	2,2	27	41,93	16	25,8	11	17,74	8	12,9

Beide Tabellen bedürfen keiner Erläuterung.

Ein noch viel besserer Beweis für die **Wirksamkeit meiner Ch.-Prophylaxe ist** Fig. 99, wonach bei **der überwiegend nach meiner Methode prophylaktisch behandelten Europäerbevölkerung s. Z. nur 6 % Pa.-Träger gefunden wurden, bei 1660 Eingeborenen aber 62 %,** dies sogar bei Anwendung der Methode des dicken Tropfens.

Vgl. auch Fig. 115 und ganz besonders Fig. 116, wo sich der Einfluß der von mir seit 1899/1900 immer mehr eingeführten Prophylaxe besonders seit dem Jahre 1900 bemerkbar macht.

Nach weiteren Mitteilungen sind bei Ausübung meiner 3—4tägigen Prophylaxe und Anwendung der sonstigen üblichen Vorsichtsmaßregeln, nicht zu nahes Ankern an Land usw., an Bord des Kanonenbootes „Habicht" an der westafrikanischen Küste unter 126 Mann keine Fieber aufgetreten, an Bord des Kanonenbootes „Wolf" bei 86 Mann nur vier Fälle, nachdem das Schiff 14 Tage dicht in der Nähe von m.-infizierten Gegenden im Flußgebiet des Rio del Rey (Kamerun) gelegen, an Bord des „Sperber" 1903/04 kein Fall, 1904/05 nur 2 leichte Fälle. Vgl. betr. weiterer Versuche die Sanitätsberichte der Kaiserl. Marine.

Auch WALBAUM hat meine Prophylaxe in schwerer M.-Gegend Boliviens mit bestem Erfolge angewandt.

---

[1]) Der eine, welcher selbst angab, ohne Prophylaxe gesund geblieben zu sein, hatte nach Angabe seiner sämtlichen Kollegen ganz zweifellos latente M.

[2]) Diese drei behandelten wenigstens ihr Fieber mit Ch.

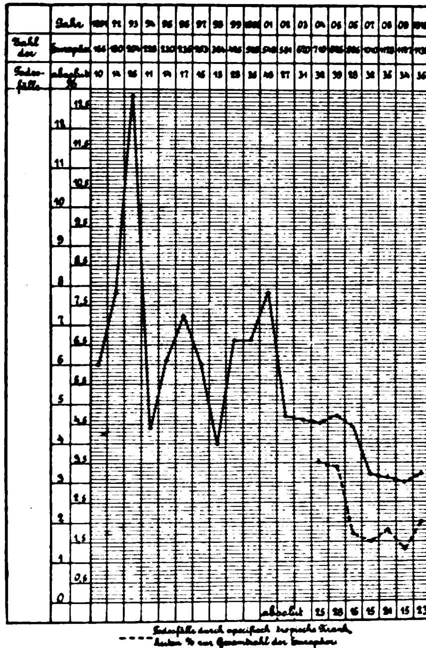
[3]) In weiteren 37,14 % der unregelmäßigen Prophylaktiker hörten die Fieber nach Einführung der regelmäßigen Prophylaxe auf, in weiteren 30 % ließen sie erheblich nach.

[4]) Es erkrankten noch weitere 16 = 23 % der regelmäßigen Prophylaktiker nur an einem noch dazu leichten Fieber und 17 = 24,64 % verloren die Fieber nach Einführung einer schärferen Prophylaxe gänzlich. 5—7,25 % der regelmäßigen Prophylaktiker bekamen nach Einführung einer noch schärferen regelmäßigen Prophylaxe viel weniger Fieber als vorher.

Fisch hat ebenfalls bei den Kameruner Missionaren (die übrigens seinerzeit alle unter meiner zeitweisen Blutkontrolle standen) bei einer Prophylaxe von 0,8 bis 1,0 g alle 4 Tage ausgezeichnete Resultate gesehen.

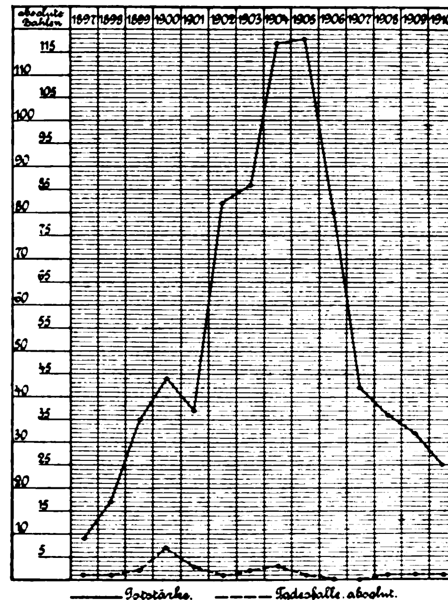
Fülleborn kombinierte im Weltkriege in Mazedonien meine Methode mit der von **Celli**, indem er täglich 0,3 Ch. gab, jeden 4. Tag 3 × 0,3. Ich muß vom Standpunkte der Selektionstheorie aus, wie auf Grund persönlicher Erfahrung mich für meine Methode mit großen Dosen aussprechen.

Fig. 115.



Vergleich der sinkenden Gesamtmortalität der Europäer in Kamerun zur Gesamtzahl derselben für 1891—1910 (prozentual berechnet).

Fig. 116.



Verhältnis der Todesfälle zur Zahl der Europäer bei der Westafrikanischen Pflanzengesellschaft in Viktoria (Kamerun). Meine Chininprophylaxe streng durchgeführt seit dem Jahre 1900. Pflanzer besonders gefährdet. Nach den Jahren 1905 aus wirtschaftlichen Gründen starke Entlassung von Europäern.

Des wissenschaftlichen Interesses halber seien einige weitere Methoden der Ch.-Prophylaxe genannt.

D. Thomson's „Idealmethode“.

D. Thomson, der ebenfalls die tägliche Ch.-Prophylaxe von 0,3 g verwirft, da man damit die M.-Pa. nicht vernichtet, sondern nur schwächt, geht von der Tatsache aus, daß nach 3wöchiger Ch.-Therapie die M.-Keime zu schwinden scheinen, und schlägt vor, Ch. 3 Wochen hindurch in Dosen von 1 ⅓ g täglich zu geben, um so die Gameten und Schizonten zu vernichten. Nur wenige Personen hätten nach einer derartigen Behandlung noch Rückfälle. Die betreffenden Personen würden auf diese Weise nicht infektiös. Es sollte daher jede erwachsene Person, die Kinder je nach dem Alter weniger, alle Vierteljahr 3 Wochen lang 1 ⅓ g Ch. täglich nehmen, dies also 4mal im Jahre. Auf diese Weise würden 40 g Ch. pro Jahr weniger genommen als bei täglicher Ch.-Prophylaxe. Sollte sich das nicht durchführen lassen, schlägt Thomson seine Idealmethode B vor, die auf demselben Prinzip beruht wie Methode A, die aber weniger hart in der Anwendung wäre. Hiernach sollte alle Vierteljahr das Blut der Bevölkerung vor der vierteljährlichen Chininisierung untersucht, und nur die Pa.-Träger sollten dann der Behandlung unterzogen werden. Wenn möglich, sollte man auch die Gametenträger in mückensicheren Räumen unterbringen. Einwanderer sollte man nicht vor erfolgter Blutuntersuchung aufnehmen und sie im Fall einer Infektion erst eine 3wöchige Isolation durchmachen lassen.

Wir sahen schon früher, daß auch bei unserer Methode das A und O eine denkbar energische Behandlung und Nachbehandlung des ersten Fiebers war. TH.'s Methode würde einen sehr großen Apparat erfordern. Er nennt sie ja auch selber eine „Idealmethode".

ACTON's Vorschlag.

ACTON will die Ch.-Prophylaxe nach der vorherrschenden M.-Form gestalten. Da nun die Inkubationszeit bei T. etwa 11 Tage beträgt, und man das Ch. mindestens 2 Tage vor dem zu erwartenden Anfall geben müßte, würde man in einer Gegend mit T. alle 8 Tage an 2 aufeinanderfolgenden Tagen Ch. geben, bei Perniziosa mit einer Inkubationszeit von 6 Tagen alle 4 Tage an 2 aufeinanderfolgenden Tagen usw.

Da die Inkubationszeiten sehr schwanken können und durchaus nicht selten Mischinfektion vorkommt, ist der Vorschlag nicht empfehlenswert.

KÜLZ' Vorschlag.

KÜLZ regte auf Grund eines Selbstversuches an, während der M.-Prodrome, während deren er noch keine Pa. nachweisen konnte, mit einer geringeren Dosis Ch. auszukommen. Er nahm am 1. Tage der Prodrome 3mal 0,2 und am folgenden Tage 2mal 0,2 und blieb verschont. — Ein derartiger Versuch hat nur in der Hand des Arztes Berechtigung, der selbst sein Blut zu kontrollieren vermag. KÜLZ erwähnt auch nicht, ob er im dicken Tropfenpräparat untersucht hat. Bei genügender Geduld und Übung kann man, wie ich an anderer Stelle schon bewiesen habe, während des Prodromstadiums sehr wohl Pa. im Blut nachweisen. Sind aber Pa. vorhanden, hat man die Verpflichtung, durch energische längere Ch.-Prophylaxe dieselben abzutöten. Ich kann daher diesen Vorschlag für Laien, die nicht in ständiger Arztkontrolle stehen, nicht befürworten.

Die TEICHMANN'sche Prophylaxe

mit steigenden Ch.-Dosen und zeitweisen Pausen ist wieder verlassen. Vgl. Literatur K. XXX.

Die Frage der Chininprophylaxe im Lichte der experimentellen Forschung.

Auf welche Formen der M.-Pa. das prophylaktisch gegebene Ch. am stärksten einwirkt, ob besonders auf die Sporozoiten, ist noch nicht sicher. JORKE u. MACFIE (1924) äußern sich bezüglich der letzteren skeptisch. Daß es auf die jungen Schizonten einwirkt **(wie wir annahmen, indirekt)**, besonders auf die Merozoiten, wissen wir.

CELLI konnte bei Überimpfung von 0,6 ccm Quartanablut, wenn er täglich 1 g Ch. gab, keine Infektion erzielen, ebensowenig bei Überimpfung von 0,6 ccm T. und von 1 ccm Perniziosablut, wenn er ½ g Ch. pro Tag prophylaktisch gab.

Mehr unter Anlehnung an die natürlichen Infektionsbedingungen ging JANCSÒ (l. c.) an die Prüfung dieser Frage heran. Er infizierte Leute künstlich durch perniziosainfizierte An. und gab dann in bestimmten Zwischenräumen Ch.

Ein Patient erhielt am 7. und 8. Tage nach dem Stechen durch zwei infizierte An. je 1 g Ch. sulfur., ein Patient am 7., 8. und 9. Tage nach Stich eines An. je 1 g, am 10. Tage sogar 1,5 g. Trotzdem erkrankte der erste Patient nach 11, der zweite nach 14 Tagen an Perniziosa. Im ersten Falle, bei 2tägiger 1 g-Prophylaxe am 7. und 8. Tage nach der Infektion, hatte Ch. nicht nur die Inkubationszeit nicht geändert, sondern auch nicht die Schwere der Infektion. Im zweiten Falle lag es ähnlich.

Ein dritter Fall erhielt am Tage der künstlichen Infektion und von da ab täglich 14 Tage lang 1,0 Ch. — Keine M. (In den Tropen wäre natürlich eine derartige anstrengende Prophylaxe praktisch ausgeschlossen.)

Ein vierter Patient erhielt am Tage der Infektion durch drei An., von denen zwei sicher infiziert waren, und 14 Tage täglich morgens und nüchtern 0,5 g. — Auch hier keine M.

Ein fünfter wurde an 2 aufeinanderfolgenden Tagen durch perniziosainfizierte An. gestochen. Am 4. und 5. Tage darauf je 1,5 Ch. und später am 5. und 6. Tage zweimal hintereinander 1,5 g, ohne daß es zur M. kam. In allen Fällen war die Infektion der An. durch Sektion der Speicheldrüsen erwiesen.

Auch PURJESZ, erwähnt nach CELLI, ließ sechs gesunde Individuen von infizierten An. stechen. Einem verabfolgte er am 6. und 7. Tage nach der Überimpfung an 2 Abenden hintereinander 1 g Ch. Trotzdem erkrankte der Betreffende nach weiteren 6 Tagen an Perniziosa.

Bei derartigen Experimenten darf man aber auch nicht vergessen, daß, wie auch JAMES betont, außer der Einimpfung der Pa. auch noch andere Umstände das Zustandekommen der M. beeinflussen können, etwaige Ch.-Resistenz, Erschöpfung, andere Krankheiten, Durchnässungen, Luftveränderung usw. Man müßte also bei derartigen Experimenten auf die erwähnten Umstände Rücksicht nehmen.

Nach JANSCÒ wären demnach 5 Tage Zwischenraum zwischen den einzelnen Ch.-Dosen schon der allerweiteste Spielraum.

Nach den interessanten, aber **für die 2tägige Ch.-Prophylaxe nicht ermutigend** klingenden Experimenten JANCSÒ's ist unbedingt notwendig, derartige Versuche auf breitester Grundlage zu erneuern, indem man vorher nicht infizierte Leute nach der Infektion mit täglichen Ch.-Dosen, sagen wir 0,25—0,3 behandelt bzw. jeden Mittwoch und Sonnabend mit Dosen von 1 g, bzw. 4mal 0,25 oder 1 g verteilt auf den 3. und 4. Tag.[1])

Mit *Proteosoma*-Infektion der Kanarienvögel arbeiteten die Gebr. SERGENT (1922), indem sie die zerzupften Thorax-Stümpfe infizierter Kulizinen Kanarienvögeln injizierten und diesen sofort hinterher 1 mg Ch. injizierten. Zwei Tiere bekamen intensive Infektion, eines nur eine sehr schwache, zwei blieben nicht infiziert. Bei den Kontrolltieren (drei) erfolgten zwei tödliche, eine mildere Infektion. Bei diesen und anderen Experimenten zeigte sich demnach kein sehr erheblicher prophylaktischer Wert des Ch. Wurde das infizierte Blut mit Ch. versetzt, erfolgte nach gewisser Steigerung der Ch.-Dosen keine Infektion. Wurden die zu infizierenden Vögel dicht vor der Infektion mit der Mazeration der Milz einer gesunden Ratte oder eines Kanarienvogels (Aufschwemmung) in normaler Kochsalzlösung injiziert, schien das keinen Einfluß auf die Infektion auszuüben.

Resultate der Chininprophylaxe überhaupt (unabhängig von der Art der Chininprophylaxe).

Bei der Beurteilung der Wirkungen der Ch.-Prophylaxe müssen wir natürlich recht vorsichtig sein. Wenn z. B. CELLI die allgemeine Mortalität und die Mortalität in Italien (vgl. Fig. 117) mit dem 1902 eingeführten Staatschinin in Verbindung setzt, ist zu berücksichtigen, daß ganz unabhängig von der Einführung des Staatschinin in den letzten Jahrzehnten eine allgemeine soziale Hebung und damit Kräftigung der Landbevölkerung Italiens eingesetzt hat.

Man darf daher nur streng die gleichzeitigen Beziehungen zwischen chininisierter und nichtchininisierter Bevölkerung betrachten. Und da sehen wir denn in der Tat in M.-Gegenden nach mehr oder weniger allgemeiner Einführung der Ch.-Prophylaxe meist eine erhebliche Besserung. Noch 1909 kam eine französische Kommission, bestehend aus einer Reihe hervorragendster M.-Forscher, zu dem Resultat, daß die systematische und prophylaktische Ch.-Anwendung eines der besten und billigsten Mittel wäre, um den Kampf gegen die M., auch der Eingeborenen, aufzunehmen (Gebrüder SERGENT in Algier). Ebenso äußert sich THAYER. Es ist unmöglich, aus der Legion von Beobachtungen alle einzeln aufzuführen.

Da, wo viele, schwer zu beseitigende Wasseransammlungen sind, wird man naturgemäß weniger an die oft kostspielige Mückenbekämpfung denken als an die allgemeine Chininisierung der Bevölkerung.

---

[1]) Vgl. in diesem Zusammenhange auch die schon erwähnten Versuche MÜHLENS u. KIRSCHBAUM (1924) und YORKES u. MACFIES (1924) bei Paralytikern. Die beiden letzteren sahen, daß nach **dem infektiösen Mahle wenigstens 10 Tage Ch. zu geben war, um Infektion zu verhüten,** wobei die tägl. Ch.-Menge nur geringen Einfluß hatte. Die Frage bedarf noch weiterer Klärung.

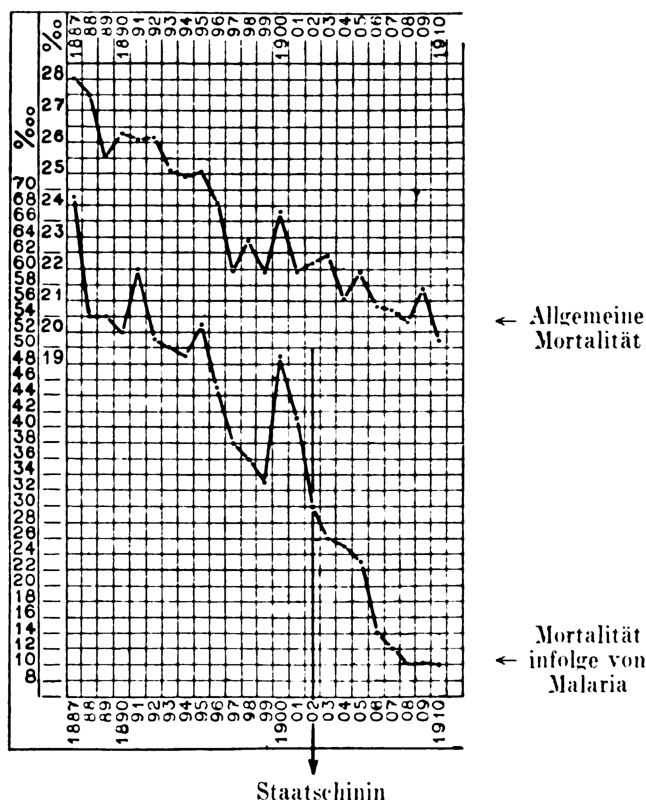
In Marsala (Italien) erkrankten 1910 nach CELLI an Fiebern von 10300 Prophylaktikern 1,5% und starben 0%, von etwa 15000 Nichtprophylaktikern erkrankten 8.6% und starben 34.

1910/11 zeigten in Ostindien nach GRAHAM 147 Schulen mit 8781 Schülern ein Sinken des Milzindex um 54,5%. 1978 nichtchininisierte Schüler hatten einen Milzindex von 20,6%, und zwar im November zu einer Zeit, als die chininisierten nur einen Milzindex von 7,6% aufwiesen.

Im Regierungsbezirk Aurich (deutsche Nordseeküste) ging die Zahl der M.-Fälle von 4009 im Jahre 1918 auf 64 im Jahre 1920 zurück.

Auch in Niederländisch-Indien sind nach BISDOM infolge Ch.-Prophylaxe die M.-Fälle sowohl bei den Eingeborenen wie bei den Europäern geringer geworden. Während im Jahre 1886 noch 80% der Europäer an M. litten, war dies 1909 nur noch bei 20% der Fall. Bei den Eingeborenen

Fig. 117.



Allgemeine Mortalität und Malariamortalität in Italien seit 1887 (nach CELLI).

fiel der Prozentsatz von 71 im Jahre 1887 auf 17 im Jahre 1909, wonach noch eine weitere Verminderung eintrat.

TAYLOR sah noch kürzlich in Pamlico, Nord-Carolina, in einem abgeteilten Raume, wo nur Ch.-Prophylaxe möglich war, einen Rückgang der M. in 1 Jahre um 80% bei Anwendung der amerikanischen Standardmethode.

Allerdings muß man, wie FÜLLEBORN mit Recht dazu betont, die Resultate mehrerer Jahre abwarten, ehe man von Dauererfolgen sprechen kann.

Jedenfalls erscheinen meines Erachtens die kritischen Stimmen HUDLESTON's und FAICHNIE's in Ostindien mehr auf Fehler in der Art der Ch.-Prophylaxe zurückzuführen zu sein.

Leider sieht man auch aus den Mitteilungen KENRICK's und anderer, daß die allgemeine Ch.-Prophylaxe in Indien sich immer noch nicht recht einführen will.

Wenn auch während des Weltkrieges die Ch.-Prophylaxe z. T. kritisch betrachtet wurde, so lag dies daran, daß vielfach Ch. nicht energisch genug gegeben wurde.

und daß vor allem bei Perniziosa-Neuerkrankungen schon die erste Behandlung und Nachbehandlung nicht energisch genug erfolgte. (Vgl. unter Therapie und Prophylaxe im Kriege.) — Aus diesem Grunde wende ich mich auch gegen die noch kürzlich ausgesprochene Skepsis Kliglers (1923) in Jerusalem.

Chininprophylaxe bei Kindern.

Ich empfahl schon in der ersten Auflage, neugeborene Kinder nicht der Ch.-Prophylaxe zu unterziehen, sondern sie während der ersten Lebensmonate unter strengem Mückenschutz zu halten. Külz vertritt dieselbe Ansicht. Erst vom 6ten Monat ab gebe man, falls die Kinder bis dahin mechanisch geschützt werden konnten, Ch. nach den Gesichtspunkten, wie sie früher geschildert sind.

Nachdem wir in der Ch.-Base und im Insipin auch fast geschmacklose Ch.-Präparate erhalten, empfehle ich diese eher in Form von Schokolade zur Kinderprophylaxe als das an Chininalkaloid ärmere Ch.-Tannat. **Im übrigen nehmen Kinder auch Ch. sulf. mit Marmelade gern.**

Schlußsätze zur Chininprophylaxe.

Ein völlig sicherer Schutz gegen M.-Neuinfektion durch Ch. allein ist bei einer jeden, ohne Schaden für den Körper überhaupt durchführbaren Prophylaxe nicht möglich, wenn immer und immer wieder der Körper schutzlos den Stichen infizierter An. ausgesetzt wird. Dann versagt schließlich die schärfste Ch.-Prophylaxe, besonders wenn noch Aufregungen, Anstrengungen und Entbehrungen, wie z. B. im Kriege, die Widerstandskraft mindern. Kein Mensch hält es auf die Dauer aus, dauernd täglich 1 g Ch. zu schlucken.

Wenn Verf. selbst, der bei experimentellen Arbeiten in Victoria 1900 durch künstlich infizierte An. im Mückenzimmer gegen seinen Willen oft genug gestochen wurde, bei regelmäßiger 4tägiger 1 g-Prophylaxe m.-frei blieb, so beweist ein einzelner Fall immerhin noch nichts. Außerdem wurde bei ganz besonders schwerer Infektionsgefahr sogar jeden 3. und 4. Tag hintereinander 0,8—1 g genommen, wie z. B. bei Studien in der äußerst m.-verseuchten, sehr an.-reichen Wurigegend (Kamerun). Aus äußeren Gründen konnte damals ein Mückenschutz nicht erzielt werden. Auch Hauer (1922) sah bei einigen gewissenhaften Prophylaktikern in Deutsch-Ostafrika während des Weltkrieges keine M.

Freuen wir uns trotzdem dieses unschätzbaren Hilfsmittels im Kampfe gegen die M., dessen Wirksamkeit an einem der schlimmsten M.-Herde der Erde sich in so vielen Fällen und so glänzend bewiesen. Die ideale Forderung ist und bleibt aber, der M. zu begegnen durch Kombination **aller** Hilfsmittel, die die moderne M.-Forschung ergibt.

Weitere Versuche mit der oben genannten „Universalprophylaxe" sind jedenfalls zu empfehlen. Aber ob man die tägliche oder meine oder eine kurzfristige Prophylaxe wählt, stets muß die betreffende Methode erst auf ihre Wirksamkeit in der betreffenden Gegend ausprobiert und im Falle des Erfolges dann unbedingt regelmäßig geübt werden. Vergessen wir vor allem nicht das eine, die beste Prophylaxe, nicht gegen Neuerkrankungen, aber gegen Rezidive ist und bleibt die energisch ausgeführte Ch.-Behandlung des ersten Fiebers und eine energische Nachbehandlung.[1])

Bei Berücksichtigung aller früher erwähnten Momente kommen nach Ziemann unter den Methoden der Ch.-Prophylaxe nur in Betracht

[1]) Eine andere Frage ist, ob, wenn erst das eigentliche Wesen der Ch.-Wirkung auf die M.-Pa. festgestellt ist, die „Chinin-Prophylaxe" nicht überhaupt einer teilweisen Revision zu unterwerfen sein wird. Hier sind noch experimentelle Untersuchungen dringend nötig.

a) täglich Ch. einmal 0,3, oder zweimal 0,2, bzw. 0,3 (höchstens), je nach dem Genius loci,

b) Verf's Methode Mi. und So. 1 g. Vgl. diese weiter oben.

c) Methode, jeden 6. und 7. Tag 1 g.

Ich persönlich rate dringend zu Methode b. Auch R. RUGE läßt nur die Wahl zwischen a und b.

Als Zeit der Ch.-Einnahme rate ich möglichst 5 pm oder verteilt 5 pm und vor dem Schlafen gehen.

Ein Vergleich mit den anderen Methoden zeigt, daß bei meiner Methode die Gesamtmenge des im Jahre genommenen Ch. eine verhältnismäßig sehr geringe ist (bei trotzdem größter Wirkung).

B. Ausrottung der Anophelinen. (Mechanische Prophylaxe.)

Nach R. KOCH ist die Ausrottung der Mücken in tropischen M.-Gegenden unausführbar. Dieselben fänden in der Regenzeit eine solche Fülle von Entwicklungsbedingungen, z. B. auch in den wassergefüllten Höhlungen von Blättern usw., daß ein Erfolg nicht zu erwarten wäre. In dieser Allgemeinheit ausgesprochen, dürfte das aber durchaus nicht für alle Gegenden zutreffen.

Mit jedem Tage vermehrt sich unsere Kenntnis von der pathologischen Bedeutung der Mücken als Krankheitsüberträger überhaupt. Ich erinnere nur an das ebenfalls durch Mücken übertragene Gelbfieber usw.

Die Bekämpfung aller dieser ungebetenen Gäste ist daher dringend zu wünschen. R. ROSS hat im Kampfe gegen die M. dieser Mückenbekämpfung sogar weitaus den Hauptwert beigemessen. Wir werden die hier zu machenden Einschränkungen noch kennen lernen.

Wir erfuhren ferner, daß die Mückenfauna in den M.-Ländern sehr verschieden ist, daß einige An. fast als unschädlich zu bezeichnen sind, z. B. der in Indien weit verbreitete *An. rossi* und andere.

Mit jedem Tage lernen wir auch besser die Entwicklungsbedingungen jeder An.-Art kennen. Nur auf dem systematischen Studium dieser früher ausschließlich den Entomologen interessierenden Beobachtungen kann sich aber ein System der Mückenbekämpfung überhaupt aufbauen. Vgl. die Arbeiten von PIERCE DWIGHT.

Eine gewisse Skepsis, die GRASSI (1920) dem Werte der Mückenbekämpfung in Italien entgegenbringt, darf jedenfalls nicht verallgemeinert werden. Immerhin ist der Kampf gegen die An., wie GRASSI (1919) in Fiumicino bei Rom feststellen konnte, oft viel schwerer, als man allgemein glaubt.

Jedenfalls braucht sich die Ausrottung der An. im allgemeinen nur gegen bestimmte Arten in bestimmten Zeiten zu richten, womit eine weitere Vereinfachung des Kampfes ermöglicht ist.

Welche von den zu schildernden Kampfmethoden zu wählen ist, hängt ganz von den Resultaten der vorbereitenden Tätigkeit ab.

Demnach ist die M.-Prophylaxe aufzubauen auf der Biologie der Anophelinen und der Epidemiologie.

Nach den Untersuchungen von SWELLENGREBEL (1922) müßte man z. B. gegen die geflügelten Mücken am besten von März bis Mai, gegen die Larven im Mai und August vorgehen.

Wir teilen den Kampf gegen die An. (mechanische Prophylaxe) ein in die vor allem wichtige

1. Vernichtung der Eier, Larven, Nymphen.

Wir bewirken dieselbe im gemäßigten Klima, wenn sich Eierlarven und Nymphen zeigen (bei uns hauptsächlich im Mai und im Herbst).

a) durch die sogenannten kleinen Mittel,

α. mechanische Mittel (Zuschütten, Ableiten usw. der Brutstätten),
β. chemische „ (Aufschütten von Petroleum, Saprol usw., auf die Brutstätten),
γ. biologische „ (durch Benutzung der Feinde der Mückenlarven, z. B. Fische, Insekten usw.),

b) durch hydraulische und agrarische Sanierung im Großen.

2. Vernichtung der erwachsenen Mücken.

1. Vernichtung der Eier, Larven und Nymphen.

a) Die sogenannten kleinen Mittel zur Mückenbekämpfung.

α) Mechanische Mittel.

Unser Verfahren ist hier verschieden je nach den Brutbedingungen, ob die Larven gedeihen in alten wassergefüllten Scherben, Töpfen usw., in Gräben am Wege, Tümpeln mit und ohne Abfluß, Zisternen, Regenrinnen, versumpften Quellen, kleinen Flußläufen, Brunnen, offenen Regentonnen usw.

In Gegenden mit *An. maculipennis* kommen bei der Bekämpfung alle sonnigen kleinen Gewässer mit Pflanzenwuchs als M.-Herde in Frage, was in ländlichen Gegenden zu erheblichen Schwierigkeiten führen kann.

Es ist weitaus am besten, in allen Orten, wo nicht ausgedehnte Sümpfe und Flüsse die Sanierung erschweren, die Mückenbekämpfung durch die sog. kleinen Mittel besonderen Gesundheitsarbeitern (Mückenbrigaden v. Ross) zu übertragen, die unter Führung von Aufsehern nach einem vorher bestimmten ärztlichen Plan in bestimmter Reihenfolge alle Haushaltungen und ihre Umgebungen auf Brutplätze untersuchen, um letztere zu vernichten, und zwar an der Hand von Skizzen und Plänen über die vorhandenen Brutstätten. Bei den großen örtlichen Verschiedenheiten ist es ganz unmöglich, hier ein allgemeingültiges Schema des Vorgehens aufzustellen. Erst wenn es sich um große hydraulische Maßnahmen (Dränierung ganzer Gegenden, großer Sümpfe und Flüsse) handelt, nehmen wir die Wasserbau-Ingenieurhilfe in Anspruch.

Es ist erstaunlich, mit wie geringer Mühe man häufig mit kleinen Mitteln eine Assanierung bewirken kann. Z. B. genügte 1900 in der Kakaopflanzung Bibundi im Kamerungebirge die mehrstündige Arbeit einiger Neger, um Quellen mit stehendem Grundwasser und einer sehr reichen Anophelesfauna einen Abfluß in die Täler zu verschaffen. In der m.-berüchtigten Pflanzung „Moliwe" genügte die Kanalisierung des in kleinen Tümpeln am Fuße der erhöhten Ansiedlung zutage tretenden Grundwassers und Ableitung desselben in einen nahen reißenden Fluß und Aufschütten einiger Sümpfe, um die An.-Plage ganz außerordentlich zu vermindern. In einer ähnlichen Weise hat Verf. 1900 in allen übrigen Pflanzungen des Kamerungebirges die Assanierung begonnen, unter Kombination der mechanischen allgemeinen Prophylaxe mit der medikamentösen. Gänzlich unabhängig voneinander kamen Verf. und die englische, ebenfalls in Westafrika arbeitende M.-Kommission zu denselben Resultaten.

In Ismailia, das 1877 noch m.-frei war, aber nach dem Bau eines Kanals 1886 bereits 2300 M.-Fälle unter 8000 Einwohnern aufwies, konnte R. Ross seit Beginn der Bekämpfung (1902) die M. in wenigen Jahren durch seine Mückenbrigaden beseitigen, allerdings unter gleichzeitiger Anwendung von Petrolisierung usw.

In der Umgegend von Athen sah SAVAS in zwei Orten nach Dränierung des Flusses Ilissus die Zahl der M.-Fälle von 30% bzw. 49% nach 2 Jahren auf 1% bzw. 0,66% sinken. Ähnliches bemerkte CARDAMATIS.

In westafrikanischen französischen Kolonien konnten die Leute infolge solcher Mückenbekämpfung nach WURTZ schon vielfach ohne Mückennetze schlafen. Zweifellos ist aber, daß systematischer Übereifer sich oft gerade mit den sogenannten kleinen mechanischen Mitteln gegen Sümpfe und Tümpel wandte, die gar keine Brutstätten der An. waren.

Auf der Insel Mauritius genügten nach R. Ross 109 Abteilungen von je 3 Mann, die je 219 Hektar von Mückenbrutstätten zu reinigen hatten. Aufschüttungen im großen würden natürlich im allgemeinen zu teuer kommen.

Anlegen von Locktümpeln.

Erwähnt sei hier noch ein Vorschlag LEGENDRES. Derselbe ließ, um den Mücken bequeme Gelegenheit zur Eiablage zu geben, kleine Locktümpel anlegen, wodurch er in 10 Minuten 53064 „Kähnchen" von Eiern entfernen konnte. Ein Kähnchen zu 250 Eiern gerechnet, würde das 13266000 Mücken entsprechen. M. E. mehr für wasserarme Gegenden geeignet, da die An. meist sehr wählerisch bei Eiablage sind.

Im Herbst können wir in unseren Breiten durch Beseitigung des vertorften Laubes in den eingetrockneten Mückentümpeln auch für Vernichtung der Aëdes-Eier und Larven sorgen.

Erst wenn die kleinen, mechanischen Mittel nicht ausführbar sind, schreiten wir zu den

β) chemischen Mitteln.

Heutigentags können wir die in der Praxis erprobten und wichtigeren Stoffe einteilen in

solche, die, sich in Wasser lösend, giftig auf die Eier und Larven wirken,

solche, die, leichter als Wasser, sich mit dem Wasser nicht mischen und die Larven dadurch zum Ersticken bringen sollen.

Dadurch aber, daß auch diese letzteren Mittel infolge des Kresolgehaltes größtenteils toxisch auf die Eier und Larven wirken, sind Übergänge zwischen beiden Stoffen vorhanden.

Alle diese Stoffe müssen, da die An. sich in 12—24 Tagen vom Ei zur Imago entwickeln, am besten alle 8—10 Tage angewandt werden.

Gewöhnliches Petroleum wird heute bei uns wegen seines hohen Preises und wegen der namentlich bei größeren Wasserflächen infolge des Windes leicht zerreißlichen Oberflächenschicht nicht mehr gebraucht (es wirkt nicht nur mechanisch durch Behinderung der Atmung bei den Larven, sondern auch toxisch; vgl. FREEBORN und ATSTATT [1918]). Nach LE PRINCE (Proceedings of the Canal Zone, 1908) bedingt Petroleum mit den Algen im Wasser oft eine Art zu Boden sinkenden Filzes. Man rechnet auf 1 Quadratmeter 20 ccm Petroleum, nach SELLA (l. c.) 30 ccm. Durch einen Zusatz von Teer in gleicher Menge kann man die Verdunstung des Petroleums vermindern und auch eine festere Haftung der einzelnen Petroleummoleküle aneinander bedingen. EUGLING zeigte aber, daß bei Petrolisierung von mit Schilf bedeckten Wasserflächen, selbst wenn man ½ Liter Petroleum pro qm an vollkommen windstillen Tagen ausgoß, die Ölschicht schon nach 1 h nicht mehr sichtbar war, da das Petroleum sehr bald am Schilfrohr hinaufgesaugt wurde. Nach MÜHLENS ist auch ein Petrolisieren von an.-haltigen Zisternen möglich, wenn man das Wasser nicht mit Eimern entnimmt, sondern mit Pumpen aus der Tiefe holt. Ein Petroleumgeschmack des Wassers braucht hierbei nicht einzutreten.

In Ismailia bewährte sich eine Mischung von gereinigtem und rohem Petroleum zu gleichen Teilen mit 5% Harz, ¼ l auf 1 qm alle 8 Tage. 1‰ Oleum ricini, dem Petroleum zugesetzt, soll dessen Ausbreitungsfähigkeit und die Haltbarkeit des Überzuges sehr verbessern.

Rohes Petroleum, das, allein verwandt, wegen seiner Klebrigkeit sich nicht schnell ausbreitete und daher nicht empfehlenswert war, bewährte sich nach einem Zusatz von roher Karbolsäure.

Neuerdings überhitzte man das Öl am Panamakanal vor dem Transport in die Pumpe in kleinen Kesseln auf 150° C und versprayte es dann noch in heißem Zustande, wobei sich ein fast vollkommener Überzug über dem Wasser bildete. Derartig heißes Öl konnte aber aus auf der Schulter tragbaren Pumpen nicht versprayt werden, wohl aber von Prähmen und fahrbaren Wagen aus. Gräben und kleine Wassertümpel ölte man durch ölgetränkte Wische, mit denen man die Oberfläche bestrich, wobei auch gleich die Larven aus geschützten Stellen vertrieben werden. Tropfkannen sind am Panamakanal seit Jahren nicht mehr in Gebrauch, da sich das Öl dann nicht genügend an den Rändern und Ecken des Stromes ausbreitete, sondern nur in die Mitte des Flußlaufes geriet, wo Mückenlarven, speziell An., sich selten finden.

Saprol, ein Kresol-Kohlenwasserstoffgemisch, (Nördlinger in Flörsheim [Deutschland]), hat sich ebenfalls recht gut bewährt. Man rechnet etwa 30 g auf 1 qm Wasserfläche.

Bedingung ist, daß bei größeren M.-Tümpeln durch eine Spritze (ev. gewöhnliche Gartenspritze), Fig. 124, bzw. durch Wischer für genügende Verteilung des Petroleums oder Saprols geworgt sird. (Geiger und Purdy (1919) empfehlen zur Verteilung Ausstreuen von mit Öl getränkten Sägespänen.) Stets wird man, wo irgend möglich, die mechanische Entfernung der betreffenden Sümpfe durch Aufschütten bzw. Dränierung mit der Petrolisierung oder Saprolisierung zu vereinigen suchen.

Die Vorteile des Mückensaprols gegenüber dem Petroleum sind, wie ich Nördlinger bestätigen kann:

1. Geringere Brennbarkeit, 2. längere Haltbarkeit, indem es nicht so schnell verdunstet, 3. schnellere gleichmäßige Verteilung, 4. Unmöglichkeit der Veruntreuung für eigene Zwecke der Arbeiter, indem Petroleum oft zum Brennen der Lampen verwandt wird, 5. angenehmerer Geruch und bessere Sichtbarkeit auf dem Wasser (indem es eine mehr rötlich irisierende Decke bildet) bei gleicher Wirksamkeit wie Petroleum. Das neue Mückensaprol tötet Mückenlarven innerhalb 2—4 h, Puppen schon nach ¼ h.

Galli Valerio und R. de Jonghe sahen bei 2 Gräben, von denen der 1 mit Petroleum, der andere mit einer gleichen Menge Saprol bedeckt wurde, bei dem mit Saprol bedeckten noch nach 23 Tagen eine Schicht dieser Flüssigkeit, während von Petroleum nichts mehr zu sehen war. Betreffs Organisation der Saprolanwendung seitens der Gemeinden sind ähnliche Maßnahmen zu treffen wie bei Bekämpfung der erwachsenen Mücken.

Floria-Larviol (Petroleum-Larviol), eine Mischung von 1 Teil Larviol und 9 Teilen Petroleum, 15 ccm auf 1 qm Wasseroberfläche gegossen, tötet die meisten Puppen und Larven nach 6 h, den Rest spätestens in 24 h, ohne die Fische und Pflanzen zu schädigen.

„Deutsches Gasöl“ (2—3 ccm auf den Quadratmeter Wasseroberfläche) erzielte ebenfalls gute Resultate, ebenso Venol. Vgl. die Übersicht von Br. Heymann.

Bei allen obenerwähnten Flüssigkeiten ist es dringend empfehlenswert, vor der Anwendung möglichst den Pflanzenwuchs aus den An.-Tümpeln zu beseitigen, um eine möglichst gleichmäßige Ausbreitung bzw. Mischung im Wasser zu ermöglichen. Am besten ist, die Petrolisierung bzw. Saprolisierung während einer Zeit vorzunehmen, wo die Zahl der Larven noch klein ist (Howard).

Nach Rost und Schuberg sind Petroleum wie die anderen kresolhaltigen Mittel für die höheren Formen des Tierlebens überhaupt unschädlich, selbst für Fische. Selbst Vögel tranken von Wasser, das mit einer dünnen Petroleumschicht bedeckt war. Aber Änderung des Fischgeschmacks ist zu beachten!!

Die ölige Mazerationsflüssigkeit der dicken, in kleine Stücke zerschnittenen Cactusblätter (Lancet 1908, N. 4, 408), besonders von *Opuntia vulgaris*, ist ebenfalls als Ersatz des Petroleums vorgeschlagen. Ein Vorzug ist die jahrelange Haltbarkeit. Verf. hat noch keine Erfahrungen darüber. Die Larven sollen nach 5—30 h vernichtet werden.

Rohe Karbolsäure bzw. Kresolseifenlösung. Erstere wurde nach Fülleborn am Panamakanal als Larvenvertilgungsmittel gebraucht. Die Larven sterben bei einer Verdünnung von 1 : 20000, die Vernichtung der Nymphen dauert länger.

WISE und MINNETT empfahlen in Britisch-Guiana eine Verdünnung von 1:16000. Tiere können das betreffende Wasser ohne Schaden trinken, verschmähen es aber. Das Mittel käme daher für Gegenden mit weidenden Rindern, die auf das betr. Wasser angewiesen wären, nicht in Frage. Jedenfalls ist sie nur dort zu verwenden, wo sie wohlfeil ist und keine Nachteile für Mensch und Tier zu befürchten sind.

Nach MAYNE und JACKSON (zitiert nach E. MARTINI) soll erstere noch in Verdünnung 1:1000000 wirken und dann für Menschen ganz unschädlich sein, letztere noch bei 1:100 Millionen nach 20 h (MAYNE und JACKSON 1920).

Larvizid ist eine aus roher Karbolsäure, Harz und Natronlauge bestehende, dunkle, klare Karbolharzseife, die in Ancon am Panamakanal fabrikmäßig hergestellt wurde, breitet sich aber nicht genügend nachhaltig aus. Die Kosten, anfangs 14 cents pro Gallone, stiegen 1921 auf 62 cents.

Betr. Herstellung vgl. DARLING (Amer. Journ. of Publ. Health. Febr. 1912).

Das Präparat läßt sich mit Wasser zu einer milchigen Emulsion mischen, die die Mücken schon in einer Verdünnung von 1:5000 Wasser in kurzer Zeit abtötet und auch bakterizide Wirkung ausübt. Allerdings läßt die Wirksamkeit bald nach. Das Larvizid tötet auch Fische und Algen, soll aber für Menschen weniger giftig sein. Die Verteilung in 5- bzw. 10%iger Lösung erfolgt mit Gartenspritze, bis sich in dem zu desinfizierenden Wasser eine leicht milchige Trübung zeigt. (Vgl. auch JACOB (1914); jetzt verlassen zugunsten des Roh-Petroleum.

3%ige Lysollösung war nach der holländischen Malariakommission (vgl. KORTEWEG 1921) am meisten geeignet. MARSCHALL (1922) empfiehlt auch Kresollösung, FERMI (1917) Chlorkalk.

Seifenhaltige Lösungen scheinen überhaupt wirksamer zu sein als seifenfreie.

Weitere Mittel von geringerer Bedeutung.

Lithium-chlorid soll nach MACFIE (1923) schon in sehr schwachen Verdünnungen larventötend wirken.

Cuprum sulfuricum 1:50000 soll nach SALM, wenn man soviel Schwefelsäure zusetzt, daß die Bildung eines Niederschlages von Cu (OH_2) vermieden wird, die Entwicklung der aus den Eiern sich entwickelnden Larven hindern.

Erythrosin oder Rose Bengale sollte als sensibilisierender Farbstoff larvenvernichtend wirken, wenn man es zu Mückentümpeln während des Sonnenscheins zusetzt, während im Dunkeln die Wirkung nicht eintritt. Für die Praxis ist das Mittel viel zu teuer.

Malachitgrün tötete die Larven in einer Verdünnung von 1:25000 in etwa 24 Stunden.

Auch Kraut und Gras jeder Art, getrocknet und genügend fein gepulvert, bewährte sich nach THIBAULT (1918) in Arkansas als gutes Vertilgungsmittel. Mit 1 Pfund könne man 3500 bis 4000 Quadratfuß bestäuben.

Paraffin ist von CROPPER (l. c.) in Palästina zur Bedeckung der dort larvenhaltigen Zisternen empfohlen. Dasselbe kann schon wegen seines Preises nur für besondere Verhältnisse Anwendung finden, hat sich aber in Nord-Holland gut bewährt, indem es die Puppen in 2 h tötete.[1])

Olivenöl, das in Griechenland sehr billig ist, kommt nach CARDAMATIS dort in Frage (wenn nicht gerade wieder Weltkrieg ist!), ebenso Vermischung des Wassers mit Kalkmilch (EUGLING).

Seewasser. Auf etwaige Einleitung von Seewasser in die Mückenbrutstätten, welche in der Nähe des Meeres liegen, machte Verf. 1900 aufmerksam. Er schlug auf Grund der Tatsache, daß die meisten An.-Larven sich nicht in Salz- oder Brackwasser von einem bestimmten Kochsalzgehalt entwickeln, vor, das Meer, wo es möglich wäre, in solche Sümpfe hineinzuleiten (vgl. auch Pace) und zwar auf Grund von Erfahrungen in Victoria (Deutsche Kolonie in Kamerun, wo ZIEMANN 1900 An.-Larven nie in Tümpeln neben dem Meere mit mehr als 1,1% NaCl fand.

Ein kleiner Bezirk der Stadt Senigallia, welcher infolge Versumpfung eines Kanals außerordentlich unter An. und M. zu leiden hatte, wurde nach MARCHIAFAVA und BIGNAMI ebenfalls assaniert, als das Meer einen Durchbruch machte und den Kanal mit Salzwasser überschwemmte.

[1]) 3. Jahresbericht der Malaria-Kommission in Nord-Holland (1923). Das Paraffinöl drang bis in die feinsten Tracheenäste der Mücken.

Vgl. auch FERMI (1917), ferner RIZZI (1919), der in Trinitapolis (Italien) von ähnlichem Verfahren und Drainage glänzende Erfolge sah.

Später wurden aber Beobachtungen bekannt, wonach die An.-Larven sich allmählich auch an NaCl-haltiges Wasser gewöhnen können. Z. B. fand THAYER in Baltimore An.-Larven noch in 2%igem NaCl-Wasser. Vgl. S. 93 unter Epidemiologie.

Nur des wissenschaftlichen, nicht des praktischen Interesses halber seien noch erwähnt (GUNASEKARA):

Cyankali, welches im Laboratorium Kulex- und An.-Larven noch in einer Verdünnung von 1:75000 tötet. Natürlich praktisch wegen der hohen Giftigkeit ausgeschlossen. R. Ross empfiehlt allerdings Tabletten von 0,2 Cyankali für 60 l Wasser in Tümpeln, wo das Wasser nicht zum Trinken benutzt wird.

Sanitas-Okol in Verdünnung von 1:1280, gut mischbar mit Wasser, aber gegenüber der rohen Karbolsäure im Preise zu hoch, hat sich aber nach BALFOUR in Khartoum bewährt, als Petroleum durch Winde zu schnell verweht wurde.

Hex-Green und Izo-Izal. Beide gegenüber Petroleum bzw. Karbolsäure zu teuer und ersteres auch weniger wirksam. Izo-Izal tötete nach BALFOUR in Khartum Larven von *An. costalis* bei einer Verdünnung von 1:30000 in ½ h.

Kalomel (schon in Mengen von 0,001 auf 100 ccm) tötet nach SEN (1921) schnell Stegomyia-Larven (Sublimat nicht). Da Kalomel wasserunlöslich ist, ist der Mechanismus der Wirkung noch unerklärt.

Trioxymethylenblau, als feinstes Pulver, streute ROUBAUD (1920) angeblich mit Erfolg auf die Brutplätze aus.

Zusammenfassung betr. Wirksamkeit der chemischen Mittel.

Praktisch kommen in erster Linie rohes Petroleum, „Mücken-Saprol", rohe Karbolsäure bzw. Liq. Cresol. saponat. oder 3% Lysollösung in Frage. Welches Mittel man in betreffenden Fällen wählt, hängt in erster Linie ab von dem Preise und Herstellungsmöglichkeit des Mittels an Ort und Stelle (z. B. rohes Petroleum) und von den sonstigen lokalen Verhältnissen.

Z. B. ist in den M.-Gegenden Hollands die Petrolisierung oder Saprolisierung des ausgedehnten Kanalsystems unmöglich, da das dort massenhaft auf den Wiesen befindliche Vieh das petroleumhaltige Wasser nicht saufen würde, und die Viehzucht zu den Hauptquellen des Erwerbs der Bevölkerung gehört.

In anderen Gegenden besteht diese Möglichkeit der Petrolisierung oder Saprolisierung sehr wohl.

In dem Ort Lome in der Kolonie Togo war die Assanierung außerordentlich leicht, da gar keine größeren Tümpel in der Nähe sind, schon schwerer in dem Orte Anecho in Togo. Verf. konnte aber 1900 zeigen, daß die An. sich auch dort niemals in der Lagune selber entwickelten, sondern nur in kleinsten Tümpelchen am Rande dieser Lagune, die sehr wohl durch Auffüllen bzw. Petrolisierung unschädlich zu machen waren.

Selbstverständlich muß man mit der Beurteilung der Ergebnisse äußerst vorsichtig sein. Um dauernden Erfolg zu haben, ist die ununterbrochene Arbeit von Jahren notwendig. Sodann wurde auch für allgemeine Bodensanierung und Freischlagen unnützer Vegetation gesorgt. Vgl. auch die Resultate von R. Ross in den verschiedenen englischen Kolonien.

Leider ist bei einer nicht unbeträchtlichen Anzahl von M.-Gegenden ein Vorgehen in diesem Sinne völlig unmöglich, z. B. am Wuristrome in Kamerun, wo mächtige Sümpfe eine geradezu fürchterliche An.-Plage bedingen.

Falls möglich, schreitet man in solchen Fällen zu hydraulischen und agrarischen Sanierungen bzw., wo das zu teuer käme, zur allgemeinen Chininisierung der Bevölkerung oder den anderen in der Folge zu erwähnenden Maßnahmen (Trennung

der Eingeborenen und Europäer, Verlegung ungesunder Stadtteile, mechanischer Schutz der Häuser usw.).

Eine mehr sekundäre Bedeutung besitzen die

γ) biologischen Mittel

durch Benutzung der Feinde der Mückenlarven.

Die pflanzlichen Feinde

haben fast gar keine Bedeutung. Hier kommen in Frage:

die Bakterientoxine, welche sich in den Hanfröstgruben bei einer Temperatur von 30—32° entwickeln sollen (BONGIOVANNI).

Aspergillus niger und *glaucus*, die nach GALLI-VALERIO und ROCHAZ DE JONGHE die Larven befallen können, während erwachsene Mücken nicht erkranken. Auch Leptothrixarten sollen an An. schmarotzen können.

Ein Schimmelpilz, *Empusa muscae*, soll sich nach EUGLING leicht auf Mücken und Fliegen übertragen lassen.

Wasserpflanzen, wie *Lemna vulgaris*, besonders von FERMI (1917) empfohlen, *Hydrochirus* und *Azolla canadensis*, deren dichte Decke den An.-Weibchen die Eilegung verleiden soll. Vgl. betr. dieses Problems besonders LAMBORN (1922) und BOYD (1922).

Den SERGENTS bewährte sich *Azolla* nicht, ebensowenig englischen Ärzten in Bombay und EUGLING in Albanien. Nach MACGREGOR (1920) legten indes in Tümpeln mit *Azolla filiculoides* die An. überhaupt nicht Eier ab.

In den Marschen Norddeutschlands hörte ich die Meinung, daß erst seit Erscheinen der Wasserpest *(Anacharis alsinastrum)* in den Gräben und Kanälen eine Abnahme der M. erfolgt wäre. Vgl. indes S. 120—122 unten, wo ich eine andere Erklärung gebe.

In Bombay bildete auch die wurzellose Wasserlinse, die *Wolvia azzisa*, einen dicken, larvenfeindlichen Überzug auf dem Wasser, während in Niederösterreich An.-Larven auch in fast ganz mit W. bedeckten Gewässern zu finden sein sollen. REYNAULT (1919) sah aber bei dichtem Überzuge doch Wirkung.

Nach CABALLERO (1922) sollen auch 3 Arten von Algen von dem kosmopolitischen Genus „Chara“ die Brutablage hindern, möglicherweise indirekt. Ob hier auch die Wasserstoff-Ionen-Konzentration von Bedeutung ist, wäre noch zu prüfen. Vgl. in diesem Zusammenhange auch MC GREGOR (1921) und HERON (1922), der in Palästina Larven mit Chara foetida in denselben Tümpeln sah.

Fleischfressende Wasserpflanzen (Utrikularien), besonders *Utricularia vulgaris*.

Tierische Feinde.

Nach NICHOLLS sollen bei den Larven in nicht ständigen Wasseransammlungen Erkrankungen durch Protozoen und Algen häufig auftreten. Bei Larven von *Culex pipiens* sollen im Darm Gregarinenstadien nicht selten sein. NICHOLLS sah in St. Lucia (Kl. Antillen) bei Larven von *An. albimanus* und *argyrotarsis* auch Infektion durch Vortizellen, die Verlust der Haare und langsame Entwicklung bedingten.

Nach E. MARTINI befallen in fauligem Wasser Vortizellen die Larven leicht. Ob die Larven dann infolge der Vorticellen oder des fauligen Wassers stürben, sei aber unsicher.

VAN THIEL (1922) fand bei Leyden, Holland, 5% der An. auch mit einem Distomum *(Aganadistomom anophelis)* infiziert.

Außer Süßwasserpolypen sind auch Milben der Hydrachniden-Familie bei Larven, Nymphen und erwachsenen Mücken zu sehen.

E. MARTINI sah manchmal 33% der An. in Fuhlsbüttel bei Hamburg mit Milben behaftet. Eine praktische Bedeutung für die Mückenbekämpfung kommt ihnen nicht zu. Vgl. auch BOYD (1922) und EUGLING.

Nach E. MARTINI ist ein Nematode, Mermis, wiederholt in Larven beobachtet worden.

Parasitische Würmer usw.

Nach FÜLLEBORN starben Mückenlarven, die durch bestimmte Zysten „Cercaria armata" infiziert waren, 3mal häufiger als Kontrollarven.

Eine Fliege *(Lispa sinensis)* (SCHINER) konnte nach ATKINSON bei Hongkong auch Mückenlarven aus dem Wasser rauben. Larvenvertilger sind auch die

Larven von *Corethra* und *Mochlonyx*, unter Umständen von *Culex concolor* und *tigripes* (in Bombay). FOWLER empfahl für Mauritius auch die Einführung des unschädlichen *An. rossi*, in der Hoffnung, dadurch die Malaria-An. zu verdrängen!!

Von Insekten sind schon wichtiger als Larvenvertilger:

Ephemeriden- und Libellenlarven[1]), Schwimmkäfer, Wasserwanzen und deren Larven, unter letzteren z. B.

die Familien der Nepiden und Notonektiden, besonders die Rückenschwimmer *(Notonecta glauca)*, ferner die Larven gewisser Schwimmkäfer *(Dytiscidae* und *Hydrophilidae)* (z. B. in Bombay). — Nach WATERSTON (1922) in Mazedonien die Larven von *Acilius*.

WERNER schlug nach WENDLAND's und DEMPWOLFF's Vorgang in Neu-Guinea auch für Deutsch-Südwestafrika die Einsetzung larvenfressender Schwimmkäfer vor, wenn es sich um Wassertümpel mit Gebrauchswasser für Mensch und Tier handelt.

Während der Überwinterung der Mücken kämen als Feinde evtl. noch in Betracht: Spinnen (*Araneidae*), Weberknechte (*Phalangi*) und Ameisen (*Formicariae*).

Von Wirbeltieren werden erwähnt:

die Frösche (*Rana*), besonders wenn die Mücken auf dem Wasser Eier legen oder aus der Puppenhaut ausschlüpfen. Ihre Bedeutung ist sicher nicht groß.

Ich selbst sah in Afrika Mengen von Larven von *An. costalis* in sumpfigen Wiesen, die von Fröschen wimmelten. Auch nach dem Jahresbericht der Straits Settlements für 1914 sah man Mückenlarven sich in denselben Tümpeln wie die Frösche *(Rana limnocharis)* sich entwickeln.

Discoglossus pictus, *Triton cristatus* und *alpestris* (Molche) werden ebenfalls genannt. Eigene Erfahrungen fehlen mir darüber. Da die Larven von *Salamandra* in erster Linie in fließendem Wasser leben, kommen sie wohl kaum in Frage.

Fische

scheinen für manche Gewässer eine gewisse Bedeutung zu gewinnen, aber nur, wenn sich kein starker Pflanzenwuchs darin befindet und die Ufer steil ansteigen, so daß die Larven keinen Schutz finden, und wenn die Fische mehr auf Larven-Nahrung angewiesen sind. Allzuviel Hoffnungen soll man sich aber nicht machen. Vgl. auch E. MARTINI, FERMI u. SELLA.

In den Straits Settlements finden sich z. B. nach KING in den Tümpeln Larven trotz Vorhandensein viel larvenfressender Fische *(Haplochilus, Ophiocephalus* usw.*)*. FRY fand andererseits in Nieder-Bengalen, daß das Wasser, wenn es frei war von Vegetation und das Ufer reine Seitenwände, ohne Gras usw., aufwies, überhaupt keine Larven enthielt. Voraussetzung für die Larvenvertilgung der Fische scheint auch zu sein, daß die betreffenden Fische ähnliche Lebensbedingungen haben wie die Larven. Auch die Natur der betreffenden Mückenbrutstätte ist von Bedeutung, indem manchmal mehr flache, ein andermal mehr schmale Fische nützlich sind. *Haplochilus* soll nach SEWELL stets gleichmäßig gut verwendbar sein. In bezug auf Einzelheiten vgl. FRIEDERICHS.

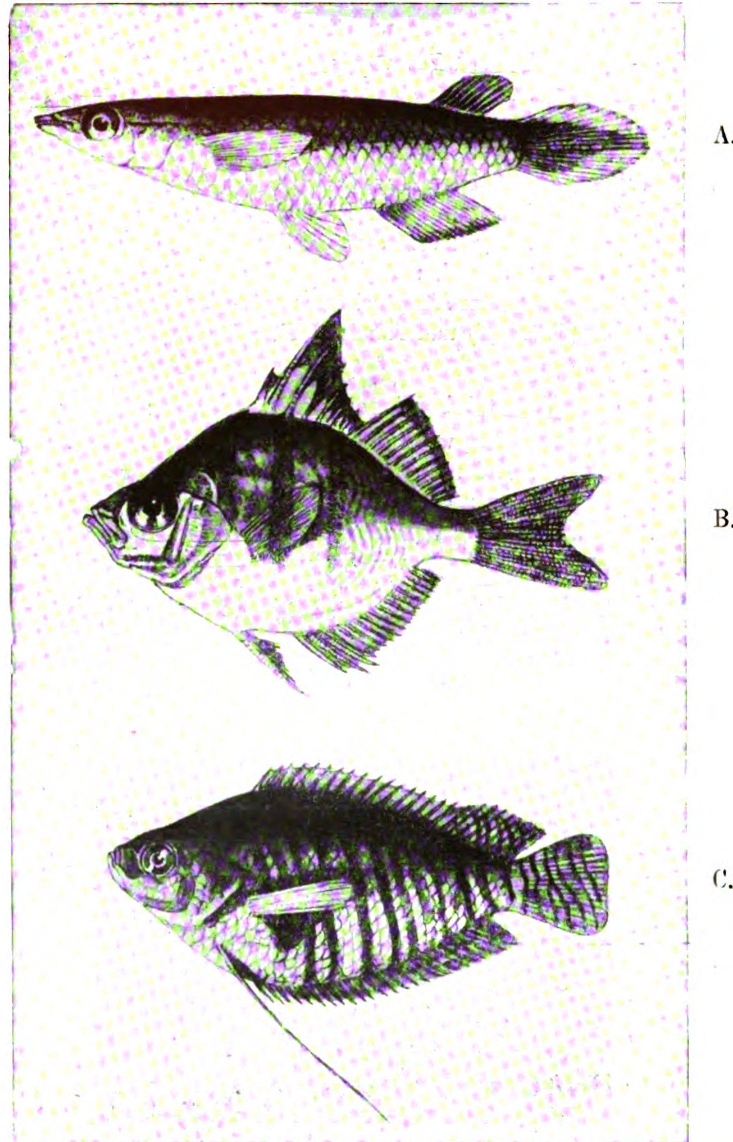
Von den einheimischen Fischen sind Larvenvertilger hauptsächlich der Goldfisch (*Cerrassius auratus*) (z. B. in Cypern nach WILLIAMSON) und der Stichling (*Gasterosteus aculeatus*), sowie Karpfenarten (*Carpio*-). Jedenfalls sah ich während des Weltkrieges bei den Karpfenteichen Lothringens keine nennenswerte Mückenplage.

---

[1]) EUGLING sah in einem geschlossenen Aquarium eine Libellenlarve in 24 h 200 Larven verzehren.

TERNI empfahl in den Reisfeldern Oberitaliens Zucht von *Cyprinus carpio*, var. ***specularis***, als erfolgreichen Larvenfresser. In Gräben der Reisfelder fand er in den Mägen junger Schleie sogar 60—80 An.- und Kulizinenlarven. Auch junge Aale wurden von DUBOIS (1922), namentlich im Früh ling, als starke Larvenvertilger bezeichnet.

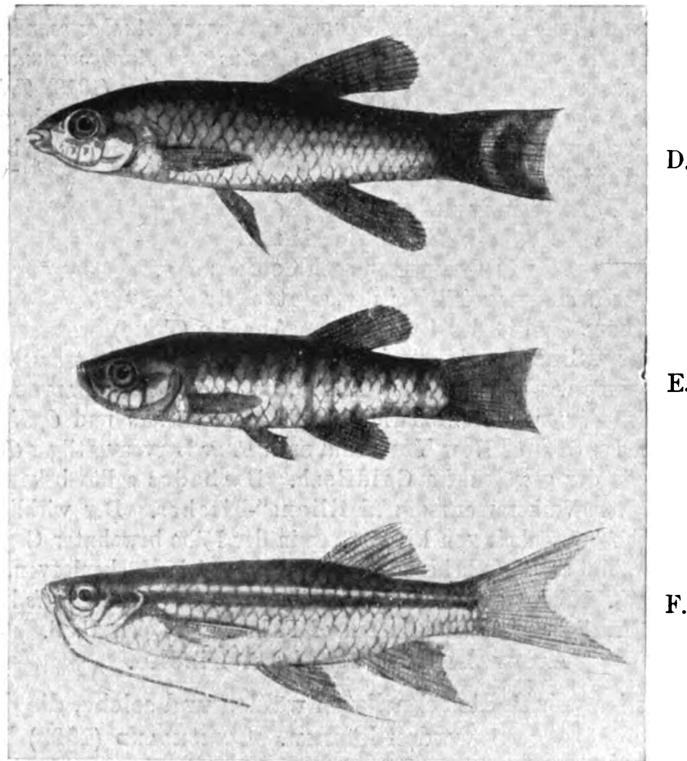
Larvenvertilgende Fische. Fig. 118.



A. *Haplochilus panchax* (nat. Größe); B. *Ambassis ranga* (nat. Größe); C. *Trichogaster fasciatus* (nat. Größe). (Nach Tropic. Diseases Bull.)

Von exotischen Fischen kommen in Frage die zahlreichen Zahnkarpfenarten (*Girardinus*, *Fundulus*, *Haplochilus* usw. Vgl. Fig. 118 u. 119).

Fig. 119.



D. ♂ u. E. ♀ *Lebias dispar* (nat. Größe); F. *Nuria danrica* (nat. Größe). (Nach Tropic. Diseases Bull.)

Zoologische Zusammenstellung der larvenfressenden Knochenfische (Teleostei).

Unterordnung Ostariophysi.

Familie Cyprinidae *(Abramis, Carassius, Erimyzon, Aspidoparia)*.

Unterordnung Cateostomi.

Familie Gasterosteidae *(Gasterosteus, Apeltes)*.

Unterordnung Peresoces.

Familie Ophiocephalidae *(Ophiocephalus)*.
Familie Anabantidae *(Anabas)*.

Unterordnung Acanthopterygii.

Familie Berycidae *(Aphredoderus)*.
Familie Osphromenidae *(Polyacanthus)*.
Familie Centrarchidae *(Eupomotis, Enneacanthus)*.

Unterordnung Symbranchii.

Familie Esocidae *(Umbra)*.
Familie Cyprinodontidae.
Unterfamilie Cyprinodontinae *(Cyprinodon, Lebias)*.
Unterfamilie Poecilinae *(Girardinus)*.
Unterfamilie Belonesocinae (Gambusiinae) *(Gambusia, Heterandria)*.
Unterfamilie Haplochilinae *(Lucania Fundulus, Haplochilus)*.

Geographische Verbreitung der larvenfressenden Fische in den Tropen und Subtropen.

An der Küste Palästinas zeigten sich in den kleinen Tümpeln neben der Meeresküste nach Buxton (1922) wirksam *Cyprinodon calaritanius, C. sophiae* und *C. fasciatus* und die Jungen von *Tilapia zillii*.

In Asien. In Nieder-Bengalen fand Fry larvenvertilgende Fische häufig. Er empfiehlt daher Einsetzen derselben an die dort als Brutplätze in Frage kommenden Wassertanks. Es waren *Haplochilus panchax* und *melastigma*, *Ambassis nama* und *ranga*, *Anabas scandens*, *Barbus pictus*.

In Bombay kommen in Frage *Haplochilus lineatus* und *Anabas scandens*,

in den vereinigten Provinzen Ostindiens nach Graham (1913) *Trichogaster fasciatus* und *labius*, *Ambassis ranga* und *Nuria danrica*. Andererseits sah man auch angebliche Larvenvertilger friedlich mit Larven zusammenleben. Vgl. Bericht über das Punjab (1916).

In Manila und auf den Hawaii-Inseln bewährte sich nach Seale (1917) *Gambusia affinis*.

In Australien. In Sidney das Blauauge *(Pseudomugil signifer)*, ein kleiner, 4—5 cm langer Fisch, zur Familie der Athoriden gehörend, in flachem Salz- und Süßwasser lebend, ferner für flache Teiche *Galaxia scriba*, in Queensland nach Cooling der „firetail" *(Austrogobio galii)* und *Priopis olivaceus*, ferner *Girardinus poiciloides*, der „spotted Sunfish" *(Rhombatractus fitzoyensis)*[1]).

In Afrika. Liebl fand in den Lagunen von Anecho (Togo) einen sehr gierigen Larvenfresser in Gestalt des „Sinkokpoleri", im übrigen waren alle untersuchten Lagunenfische (20 Arten) mit Ausnahme der Welse Larvenvertilger, im Sudan nach Balfour (1913) in flachen Gewässern *Cyprinodon dispar*, in Khartum *Girardinus poiciloides* und *Ophiocephalus obscurus*.

In Amerika. Im Staate New York sind nach Felt Larvenvertilger *Gambusia*, *Fundulus* und *Gasterosteus*, sowie der gewöhnliche Goldfisch. Barbados sollte bekanntlich m.-frei sein wegen des massenhaften Vorkommens des „Millions"-Fisches. Der wirkliche Grund beruht nach Watson auf der Abwesenheit von Brutplätzen in der Nähe bewohnter Gegenden. Außerdem fand Low trotz des „Millions"-Fischchens in den Tümpeln viele Mückenlarven, eben wegen reichlichen Pflanzenwuchses. Nach Howard (1920) bewährte sich *Gambusia affinis* im Süden der U. S. Vgl. ferner die Veröffentlichungen des „Bureau of Fisheries" in den U. S.

Auswahl der richtigen Fische.

Man soll im allgemeinen die schnellsten wählen und solche, die durch ihre Farbe am wenigsten leicht entdeckt werden können. Strickland (1923) bevorzugt kleine Fische.

In den Tümpeln der Meeresküste Ostindiens waren kleine Seefische die Larvenvertilger (vgl. auch Bericht von Ragavendra Rao, Trop. Dis. Bull., V. 6, 1915, S. 247). Wir dürfen nicht vergessen, daß manche mückenlarvenfressende Fische in der Jugend Pflanzenfresser sind und ferner, daß manche ihre eigene Brut fressen.

Enten *(Anas)* als Feinde der Mückenlarven.

Dixon erwies die Wirksamkeit der Enten als Larvenvernichter, indem er in eine Wasserfläche 20 Enten einsetzte *(Anas platyrhynchos)*. Der andere Wassertümpel wurde mit Goldfischen bestückt, aber gegen Wasservögel geschützt. Der Ententümpel erwies sich als mückenfrei, der andere nicht. Auch der infizierte Tümpel wurde dann durch Einsetzen von 10 Enten in 48 h mückenfrei. Als beste Mückenvernichterin soll die Spezies *Aix sponsa* und *Nettion carolinensis* wirken. Nach Hainroth (mündl. Mitt.) käme demgegenüber mehr *Spatula clypeata* in Frage.[2])

Allerdings macht Bischopp darauf aufmerksam, daß Enten auch ihrerseits wieder Brutplätze schaffen, indem sie Höhlungen in den Boden machten.

Die Hauptsache ist und bleibt der direkte Kampf gegen die Mückenbrut durch die kleinen Mittel (mechanische und chemische), ferner wo diese nicht anwendbar, durch

b) hydraulische und agrarische Sanierung im großen.

Die Beseitigung aller Sümpfe und stehenden Wassermassen im großen kann natürlich nur dort in Frage kommen,

[1]) In Australien schien, nach Cooling (1923), als Larvenvertilger nützlich zu sein *Melanotaenia migrans*, ferner *Priopis olivacea* und *Carrassiopsis galii*.

[2]) Nach Hainroth (Berlin, Zoolog. Garten) bestünde in den mückenreichen Tundren Sibiriens sogar die Hauptnahrung der Pfeiffer- und Trauer-Ente aus Mückenlarven.

α) wo finanziell und hygienisch ein Gewinn zu erwarten ist,

β) wo vorher möglichst eine genaue Untersuchung der Grundwasserverhältnisse vorgenommen worden ist.

Das Grundwasser kann nämlich ein ganzes System unterirdischer Ströme über undurchlässigen Boden entstehen lassen. Ist es nicht möglich, das Grundwasser abzuleiten, und tritt es in Ortschaften zutage, hat man es wenigstens in Brunnen zu fassen. Ferner kann es in M.-Küstengegenden, wenn die Flut ansteigt, auch durch Anstauen der Gebirgsbäche zu Tümpelbildung kommen, die zu beseitigen ist. Auch das langsame Sinken mancher Küstengegenden, wie z. B. am Jonischen Meerbusen, ist, wenn dies durch Menschenkraft nicht zu verhüten ist, bei der Sanierung entstehender Sümpfe in Rechnung zu stellen.

Man bewirkt die Assanierung durch Trockenlegung der Sümpfe, Korrektion der Flüsse usw. Die erstere kann erfolgen entweder durch Aufschütten von Erde usw. oder durch Dränierung und zweckentsprechende Kanalisation. Welche Maßnahmen man wählen wird, muß stets von Fall zu Fall entschieden werden.

Unter Umständen sind dabei Dynamitsprengungen nötig (Hotkins und Hardenburg 1918).

Nach den Sergents soll man, wie schon erwähnt, die Sanierung größerer Flächen besonderen Ingenieuren überlassen. Eine Hauptbedingung für die Sanierung ist die richtige Dränierung. Man teilt dieselbe ein in

a) offene Dränierung,

b) unterirdische Dränierung.

Fig. 120.



Waldtümpel, nicht reguliert, enthielt zahllose Mückenlarven (nach Mühlens).

Bei der offenen Dränierung müssen die Gräben richtig gezogen werden, so daß ein gewisses Gefälle geschaffen wird und nicht am Rande der Gräben seitliche kleine Tümpel entstehen, die ihrerseits wieder Brutstätten werden könnten. Größere, leicht bewegliche Wasserflächen mit glatten, festen Rändern beherbergen fast nie An.-Larven. Mir gelang es trotz größter Mühe z. B. niemals, in dem gerade verlaufenden Ems-Jade-Kanal an der Nordseeküste An.-Larven festzustellen.

Läßt man die offenen Gräben zuwachsen, kostet ihre Unterhaltung viel Geld. Am Panamakanal brannte man daher früher die Grasnarben z. T. mit einem einfachen Petroleumapparat ab.

Durch Belegen der Abzugsgräben mit Steinen und Zement, wobei man für den Austritt des Grundwassers genügend Öffnungen läßt, kann man die Gräben besser durchgängig bewahren. Auch hat man für kleinere Gräben Zement auf dünne Drahtgaze aufgetragen und mit den so entstehenden Platten die Wände der Gräben ausgekleidet. Die erstgenannte Methode stellt gewissermaßen ein Mittelding dar zwischen ober- und unterirdischer Dränierung. Außerordentlich wichtig ist das ständige Niedrighalten des Grases, was am Panamakanal auch durch mit Pferden bespannte Mähmaschinen erfolgte.

Nach DARLING erwies sich Schwefelsäure, Kalilauge und Larvizid als nutzlos, größere Mengen Vegetation zu vernichten, wohl aber eine 0,125%ige Lösung von Arsenik. Kupfersulfat konnte in einer Lösung von 1:500000 das Wachstum einiger Algen verhüten. Arsenik in schwachen Dosen vermochte die Entwicklung der Algen sogar anzuregen. Man sieht, wie schwierig die Sache sein kann.

Fig. 121.



Durch Ableiten trockengelegter Waldtümpel (nach MÜHLENS).

Zuweilen wird es notwendig sein, durch Wasserhebemaschinen, durch Windmotoren bzw. Zentrifugalpumpen das stehende Wasser in die Abzugskanäle zu leiten. Die Aufstellung hängt ganz davon ab, ob sich auch die oft großen Kosten bezahlt machen.

In gewissen Fällen kann man Sümpfe, die durch dauerndes Sickerwasser entstehen, nach C. W. METZ (1919) dadurch beseitigen, daß man das in Röhren abgefangene Wasser in diesen Röhren über das Sumpfgelände hinweggeleitet. Sehr empfehlenswert sind nach C. W. METZ für die erste Drainierung im offenen Gelände durch Pferde gezogene Grabenziehmaschinen.

In Italien sah Verf. in den „Valle di Comachio“ südlich von Venedig, früher einem berüchtigten Fieberorte, wie durch Dampfmaschinen das Wasser von den Sümpfen angesogen und durch

einen Kanal dem Adriatischen Meere zugeführt wurde. Man gewann so fruchtbarstes Ackerland. Ähnlich geht man bei den Sümpfen von Maccarese und von Ostia im Tiberdelta vor.

Nach HERMS (1920) fiel in Newport-News (Virginia) nach Drainierung die M.-„Morbidität" von 90—100% 1918 auf 5%.

Stets wird man die Entwässerung der einen Stelle mit Auffüllen von Erdmassen an anderer Stelle, wo es notwendig ist, zu kombinieren haben.

Wie außerordentlich zukunftsreich zweckmäßige Assanierungsarbeiten sein können, habe ich an den Vorarbeiten deutscher Ingenieure 1918 sehen können, die das m.-verseuchte Tal des alten Leontes (Litanie) zwischen Libanon und Antilibanon in Syrien sanieren wollten und vor allem auch an der Sanierung des oberen Jordantales mitwirken sollten. Der obere Jordan durchfließt bekanntlich, ehe er in den See Tiberias fließt, den Hulesee, dessen Ränder völlig versumpft sind, der aber durch Erleichterung des Abflusses in den Jordan (nach Sprengungen des sehr flachen Flußbettes) sehr schnell entsumpft werden könnte, wodurch viel fruchtbarster Ackerboden gewonnen werden könnte. Jetzt herrscht dort schwere Perniziosa und Schwarzwasserfieber.

Wie schwer aber in einzelnen Fällen die Dränierung, mechanischer Schutz usw. sein kann, zeigte auch ALLAN (1923) in Haiti.

In bezug auf großzügige Organisation bestimmter größerer Sanierungswerke, z. B. am Panamakanal, verweise ich auf die betreffenden Reports of the Heatlth Department of the Panama Canal.

Dort dränierte man große Sümpfe und füllte sie unter großen Kosten auf. Später übernahm das Gesamtdepartement dortselbst die Ingenieurarbeiten und mit Taschenkompaß, Meßtisch und Nivellierinstrumenten ging man an die Arbeit, auch mit fahrbaren Ziegelpreßmaschinen. So wurde Graben nach Graben durch Ölen, Grasschneiden, Nivellieren, Geraderichten usw. saniert. Die Außendistrikte, die noch innerhalb der sanierten Gegend lagen, deren relative Entfernung aber besondere Kosten verursachte, wurden zuerst saniert. Speziell an der Atlantischen Seite, in Gatun, Mount Hope, Colon, Cristobal, wo geeignete Steine nicht zur Verfügung standen, wurden auch haltbare, gedeckte Drainröhren eingebaut, 6—8 Zoll im Durchmesser, 2—3 Fuß unter der Oberfläche. (Bzgl. Einzelheiten vgl. Report of the Health Department of the Panama Canal, 1921 und 1922.) So wurden in den letzten 3 Jahren vor 1921 nahezu 75000 Fuß von Felsen bedeckte, geschlossene Drainröhren errichtet und mehr als doppelt so viel offene Erdgraben. Früher wurde in bestimmten Zeiträumen von 5 zu 10 Tagen inspiziert, wobei die Gräben gereinigt, geradegerichtet, geölt, die Vegetation geschnitten und die Brutplätze zerstört wurden. Nach der einmal stattgehabten Sanierung genügte es, daß wenige erfahrene Leute (Larvenjäger) die betreffenden Stellen sorgfältig nach Brutstellen absuchten und dann die Resultate dem diensthabenden Sanitätsinspektor mitteilten. Nur bereits als Brutplätze festgestellte Plätze wurden geölt, was sehr verbilligend wirkte. Daneben ging auch Mückenschutz und Chininisierung.

Heute liegt auch ein interessanter italienischer Plan für die Sanierung der berüchtigten Pontinischen Sümpfe bei Rom vor, wonach man die zahlreichen Bergwässer, die früher das Land versumpften, in mehreren Längskanälen in das Meer führen und gleichzeitig einen großen Stausee südöstlich von Velletri (5 km lang, 1 km breit), der die meisten Gewässer aufnehmen soll, anlegen will. Man will dann das angestaute Wasser zur Berieselung des Landes und zur Gewinnung von elektrischer Kraft benutzen.

Zu dem Kapitel einer gewissen offenen Entwässerung würde auch gehören, daß man, wo angängig, reißende Bergflüsse in Sümpfe leitet, um die Eierlegung der An. in das nunmehr bewegte Wasser zu verhindern.

In den Salzsümpfen bei New Jersey U. S. legt man die Entwässerungsgräben in einer Entfernung von 50—70 m voneinander an, in einer Breite von 25 cm und einer entsprechenden Tiefe, wobei der Boden mit einer von 2 Mann bedienten eisernen Grabschaufel ausgehoben wird. Dies gestattet in kurzer Zeit eine ausgedehnte Dränierung.

Unterirdische Dränierung ist anzuwenden, wenn es sich um Anophelesarten handelt, deren Eier nur in klarem, fließendem Wasser gedeihen. Hier würde man durch Ziehen offener Gräben nur neue Brutstätten schaffen. Es bleibt also nichts anderes übrig, als die ganzen betreffenden Flüsse trocken zu legen.

Z. B. fand M. WATSON in den Malayenstaaten, daß, während im Niederungslande die M. in ruhenden Wässern infolge entsprechender Maßnahmen zurückgedrängt wurde, sie im Hochlande trotz Fehlens von Sümpfen und, trotzdem sich dort kristallklares Wasser fand, stark verbreitet war.

Die M. wird aber dort übertragen durch *An. willmori*, welcher in klaren, fließenden Strömen brütet und auch durch Vertilgen des Unkrauts in den Strömen nicht vernichtet werden kann. M. WATSON begann daher in einer Entfernung von weniger als ½ Meile vom Flusse unterirdisch zu dränieren.

Allerdings muß man sich hüten, die Entwässerungsröhren bzw. Kanäle falsch anzulegen, z. B. statt parallel zum Laufe der Flußtäler im rechten Winkel. Auf diese Weise sind nach M. WATSON in Kuala Lumpur für unrichtige Bodendränierung Tausende von Dollars umsonst ausgegeben worden. Vgl. auch LE PRINCE (1915)

Es kommt überhaupt immer auf die Art der Dränierung an bzw. auf die biologischen Bedingungen der an den betreffenden Orten vorkommenden M.-An. Die Gebr. SERGENT z. B. und PARROT (1922) sahen von den großen Dränierungskanälen an der Ostküste Korsikas keinen Vorteil, da sich bei ihnen zahlreiche An.-Brutplätze gebildet hatten und JANSSEN (1920) macht auf den erneuten M.-Ausbruch nach Dränierung des Haarlemer Sees in Holland aufmerksam.

Auch durch Eisenbahnbauten kann es, gegen den Willen der betreffenden Ingenieure, längs der Eisenbahndämme zur Bildung neuer kleiner Tümpel und damit zur Bildung von Brutstätten kommen, wie ich in Kamerun gelegentlich des Baues der Nord- und Mittellandbahn und vor allem auch während des Weltkrieges stellenweise bei der Bagdadbahn sehen konnte.

Diese hydraulische Sanierung darf niemals die allgemeine Prophylaxe überflüssig machen.

Sind in der betreffenden Gegend überhaupt keine m.-übertragenden An. vorhanden, braucht man natürlich auch nicht zu dränieren.

Das A und O jeder Dränierung bleibt

1. die Gräben von Pflanzenwuchs möglichst frei zu halten,
2. wenn möglich, larvenfressende Fische einzusetzen,
3. wo irgend möglich, alle 8—10 Tage die Gräben mehrere Tage hintereinander abzulassen.
4. wo nötig, mit Ölung zu kombinieren.

Nach RODENWALDT und ZEISS (vgl. Lit. Kap. I), die verschiedene Arten von Sumpfbildungen unterscheiden, ist das Vorgehen gegen diese Sümpfe je nach der Art derselben durchaus verschieden. Wo Sanierung nicht möglich, muß man natürlich zu Chininisierung und Mückenschutz schreiten.

Kosten der Assanierung.

In Ismailia betrugen die Kosten für das erste Auffüllen der Brutstätten (kleine Brackwassersümpfe) nur 50000, für die jährliche Fortführung der Arbeiten nur 18300 Frcs., in Mauritius jährlich etwa 150000 Rupien.

In New Jersey (U. S.) konnte man die Sümpfe auf eine Entfernung von 460 Meilen für etwa 80000 Mark mit scheinbar sehr gutem Erfolge trocken legen, auf der malayischen Halbinsel nach WATSON den Acker für 2 £ und unter sehr geringen jährlichen Unterhaltungskosten, bei Khartoum nach BALFOUR mit nur 2¼ £ auf den Kopf der Bevölkerung pro Jahr.

Am Panamakanal betrugen nach GORGAS die Kosten der Sanierung s. Z. jährlich nur 1% der Gesamtkosten des Kanalbaues und pro Tag und Kopf der Gesamtbevölkerung von etwa 150000 Seelen im Panamagebiet nur 1 Cent.

Nach ähnlichen Gesichtspunkten erfolgte die Assanierung in Port Said, Rio de Janeiro, Hongkong, Habana und manchen anderen Orten. Vgl. betr. Batavia VAN BREMEN (1919).

Nach TAYLOR (1920) bestand in S.-O.-Arkansas (U. S.) die Sanierung ausschließlich in hydraulischen Maßnahmen und Ölung der Wasseroberflächen, wo Drainage usw. unmöglich war.

In bezug **auf Dränierungsarbeiten vgl. auch die wichtige Arbeit von Christophers and Harvey (1923).**

Ross sieht ja überhaupt in der Mückenbekämpfung die Hauptwaffe gegen die M., da bei den Eingeborenen mechanischer Schutz nicht anwendbar, und meist auch eine systematische Ch.-Prophylaxe bei den Eingeborenen nicht durchführbar sei. Demgegenüber erklärt Celli eine allgemeine Mückenvertilgung in Italien nicht für durchführbar, wohl aber Chininisierung und hydraulische und agrarische Sanierung. Vgl. auch Ratto (1919).

Der hydraulischen bzw. mechanischen Entfernung der Anophelesbrutstätten hat jedenfalls nach Möglichkeit und nach erfolgter Dränierung

die agrarische Sanierung

zu folgen.

Die blühenden Stätten des Altertums in Italien wurden Stätten schwerster M., als die sorgende Hand des Menschen nicht mehr den Pflug durch jene berüchtigten M.-Herde der Campagna und der Maremmen von Toskana führte. Dabei scheint die Art der betreffenden Kulturpflanzen weniger von Bedeutung zu sein als der Umstand, ob eine Versumpfung des Ackerbodens während der M.-Zeit bei Gegenwart von An. vermieden wird.

Z. B. ist in Apulien und Sizilien nach Entfernung von Sümpfen und Einführung des Weinbaues die M. zurückgegangen, unter gleichzeitiger Besserung der Lage der Bevölkerung. Zuckerrüben dagegen sollen, nach Celli, Stechmücken einen geeigneten Unterschlupf bieten. Vgl. auch Preliminary Report of the Antimalarial Commission Cairo, Gov. Press.

Berieselung des Erdbodens, wie sie für Wiesen in der Lombardei und auch in Deutschland vorgenommen werden, braucht nicht zur M. zu führen, vorausgesetzt, daß das Wasser auch zeitweise wieder abgeleitet wird. Dieselbe Erfahrung machte man bei der Kultur der Artischocken, der Orangen und des Gemüses in Kalabrien und Sizilien.

Auch Tabakkultur kommt bei geeignetem Boden für agrarische Sanierung in Frage, ferner Tomatenkultur (wie z. B. in den Pontinischen Sümpfen).

Die M.-Befreiung der Marschen an der Deutschen Nordseeküste, in den französischen „Landes“, in der Gegend von Illinois und vielen anderen Orten, nach Howard auch im Staate Michigan, ist zweifellos in allererster Linie auf diese zunehmende hydraulische und agrarische Sanierung zurückzuführen. Von größter Bedeutung ist hierbei natürlich auch der Fleiß und die Belehrbarkeit der einheimischen Bevölkerung gewesen.

An eine derartige Sanierung im höchsten und schönsten Sinne des Wortes denkt wohl Goethe, wenn er Faust, kurz vor seinem Ende, mit visionärem Blick sprechen läßt:

Ein Sumpf zieht am Gebirge hin,
Verpestet alles schon Errungne;
Den faulen Pfuhl auch abzuziehn,
Das Letzte wär' das Höchsterrungne.
Eröffn' ich Räume vielen Millionen,
Nicht sicher zwar, doch tätig — frei zu wohnen.

Auch in Palästina ist neuerdings ein Rückgang der M.-Todesfälle infolge der Mückenbekämpfung zu verzeichnen. (Von 1918—1921 fiel die Zahl der Todesfälle von 124 auf 31.) Vgl. Palestine (1922), ferner betr. des Südens der U. S. Ferrell (1920).

Geht der Ackerbau wieder zurück, kann es, wie es nach Thézé in Französisch-Guyana infolge Abschaffung der Sklaverei der Fall war, auch wieder zum Aufflammen der M. kommen.

Die Frage des Reisbaus und die Bekämpfung der Malaria.

Eine schwierige Frage ist, ob man wichtige Kulturen, die an sich günstige Bedingungen für M.-Ausbreitung schaffen können, wie z. B. Reiskultur, abschaffen bzw. nicht erst neu einführen soll.

Die Frage der Gefährlichkeit der Reiskultur ist sehr wichtig, da der Reisbau landwirtschaftlich sehr einträglich ist. Nach den fleißigen Arbeiten CELLIS hat stellenweise die M. mit der Zunahme der Reiskultur zu-, in anderen Gegenden abgenommen. In den ersteren Gegenden wurde infolge der M. die Reiskultur daher wieder abgeschafft, während z. B. in der Lomellina in Oberitalien trotz zunehmender Reiskultur die M. abgenommen hat. POLLETTINI erwähnt sogar einen Ausspruch des Historikers BOTTA, wonach der Reisbau den Reichtum Weniger und das Elend Vieler bedingt.

Nach MOSS und LEGENDRE (1914) hätte in Madagaskar die M. infolge Ausdehnung der Reiskultur und des Verbotes des Grasbrennens zugenommen. (Seitdem dort auch viel Schwarzwasserfieber.) Auch in Ceylon fand man zwischen M. und Reiskultur enge Beziehungen. Dort konnte allerdings die Bevölkerung durch Versetzung um ½ Meile von den Reisfeldern geschützt werden. BAHR fand bei den Reisfeldern der Stadt Kurmogala viel M. In der chinesischen Provinz Sze-Tschwan beobachtete LEGENDER (1907) nach der Ende Mai erfolgten Überschwemmung der Reisfelder bald darauf eine Zunahme der An., die im Juli, August, September in ungeheuren Mengen auftraten, um dann im November wieder zu verschwinden. Die bald nach dem Auftreten der vermehrten An. auftretende M. soll dort in genauem Verhältnis zu der Vermehrung der An. stehen.

Nach DZUNKOWSKI wäre neuerdings in Jugoslavien die Reiskultur überhaupt nicht zu gestatten.

Demgegenüber kann man nicht nur in Ober-, sondern auch in Süd-Italien Reisfelder mit wenig oder gar keiner M. finden, ebenso nach WATSON in den Malayenstaaten. In Yunnan besteht nach MAZZOLANI ebenfalls hochstehende Reiskultur; indes ist gerade in den Gegenden mit ausgedehnter Kultur die M. weniger verbreitet.

Die Unterdrückung der Reiskultur ist schon aus wirtschaftlichen Gründen in Italien unmöglich, ebenso in Englisch-Indien, ferner in China, wo $^1/_8$ der kultivierten Erde vorbehalten ist, ebensowenig in Japan, Holländisch-Indien, Französisch-Indochina.

Die oben erwähnten Widersprüche über die Gefährlichkeit des Reisbaues lösen sich größtenteils, wenn man die verschiedenen Arten des Reisbaues betrachtet.

Methode A. Hierbei werden die an sich schon tief gelegenen Kulturen nicht künstlich bewässert, da bei dem geringsten Regen sich schon Pfützen bilden.

Methode B. Man hält den Reis in einigen Gegenden stets unter Wasser.

Methode C. Man läßt den Reis nur an bestimmten Tagen der Woche unter Wasser stehen.

Selbstverständlich muß Methode A und B unter Umständen günstige Bedingungen für die An.-Entwicklung bieten.

Unsere neuen Kenntnisse über die Biologie der An. gestatten uns, alle derartige Kulturen, falls sie wirklich gewinnbringend sind und von einer intelligenten und disziplinierten Arbeiterschaft geübt werden, ruhig fortzusetzen bzw. zu beginnen, unter Verbindung aller Hilfsmittel im Kampf gegen die M. (räumliche Entfernung der Wohnungen von den Wasserstellen, Mückenschutz der Häuser, prophylaktischer Ch.-Genuß während der M.-Zeit, Einsetzen von Larvenfeinden in die Tümpel, Nivellieren der Gräben, Reinigen derselben, Sorge für regelmäßigen Abfluß usw.

Unter dieser Voraussetzung kann die Reiskultur daher ein direkter Segen für die Bevölkerung werden.

Im übrigen kann man statt Sumpfreis, wo angängig, ja auch Bergreis anpflanzen.

In der Tat fand KENRICK in den Zentralprovinzen Indiens als die gesündesten Gegenden die mit offenen Ebenen, mit Baumwolle-, Reis-, Weizen- und Maiskultur.

KONSULOFF (1922), der genau den Einfluß der Wärme und der Austrocknung auf die Larven und Puppen erforschte, schlug vor, daß im Süden Europas Reisfelder dräniert werden sollten, einmal 5 Tage lang im April, 2mal je 4 Tage im Mai, 2mal im Juni, 2mal je 3 Tage im Juli und im August, 2mal je 4 Tage im September und zwar auf Grund der Tatsache, daß, da die Larven-

entwicklung nur etwa einen Monat in Anspruch nimmt, jede Larve bzw. Puppe während dieser Zeit 2mal den Einwirkungen der direkten Sonnenstrahlen ausgesetzt würde.

Der Anbau des Flachses und Hanfes, die zur Mazeration in künstlich geschaffene Wassergruben gelegt werden müssen, ist, wie wir schon früher sahen, völlig ungefährlich.

Malaria und gewisse bodenaustrocknende Pflanzenarten.

Um dem Boden Feuchtigkeit zu entziehen und Versumpfung zu verhüten, hat man auch vielfach Anpflanzungen gemacht von Sonnenblumen *(Helianthus annuus)*, Eukalyptus *(Eucalyptus rostrata* und *globulus)*, Kalmus *(Calamus aromaticus)*, Papaja *(Carica papaja)*, *Casuarina equiseti* und andere. Bekannt geworden sind s. Z. die großen Eukalyptusanpflanzungen bei dem Kloster Tre Fontane bei Rom, die zu Sanierungszwecken unternommen wurden. Indes wurde, wie Marchiafava mitteilt, nur eine Verbesserung, keine Beseitigung der M.-Morbidität erzielt, abgesehen davon, daß neben den Eukalyptusanpflanzungen auch Entwässerung usw. stattfand. In Kamerun und Australien war auch kein Erfolg zu sehen, ebensowenig in Syrien nach den Erfahrungen im Weltkriege. *Taxodium distichum*, welches die Sergents in Mitidja (Algier) erprobten, erwies sich noch weniger wirksam als z. B. Eukalyptus.

Insbesondere verdient die Anpflanzung der Papaja, welche eine der gesundesten Tropenfrüchte liefert, die allerwärmste Empfehlung. Außerdem nimmt der Baum mit seinem gering entwickelten Laube nicht viel Brise fort. Pflanzen, wie Bananen (*Musa paradisiaca* und *sapientum*) und Mangobäume, die ebenfalls viel Feuchtigkeit aufsaugen, dürfen wegen ihres dichten Laubes in zu assanierenden Orten auf keinen Fall in der Nähe der Wohnungen stehen. (Auch die betr. Früchte wirken anlockend auf die Mücken. Vgl. auch Sanitätsber. f. Deutsch-Ostafrika 1912). Die Amerikaner führten dies Verbot auch aufs rücksichtsloseste durch. Anpflanzungen von *Plectogyne aspidistra* wären nach dem Vorgange des Kongostaates zu versuchen.

Als nicht Mücken anlockenden Schattenbaum empfehle ich für tropische und subtropische Gegenden aufs allerdringendste den wilden Mandelbaum *(Terminalia catappa)*, dessen sehr schnell und horizontal wachsende Äste der Brise guten Durchgang gewähren.

In Mauritius, wo die Entwässerung der Sümpfe 800000 Rupien kosten würde, empfahl Fowler die Anpflanzung der *Eugenia jamrosa*, die infolge ihres Schattendaches keine Vegetation in den Mückenbrutstätten aufkommen lassen sollte.

In den dazu geeigneten Ländern wird man natürlich auch die Kultur der segenspendenden Chinabäume selber zu fördern suchen, wie z. B. jetzt auch in Brasilien.

In großem Maßstabe hat man neuerdings dieselben bereits in Indien (in den Nilgiribergen und in Britisch-Sikkim) angepflanzt.

Wälder und Malaria.

Den Wäldern wurde früher ein günstiger Einfluß gegen die Verbreitung der M. zugeschrieben, indem sie die M.-Keime gewissermaßen filtrieren sollten. Wir kennen heute Wälder mit Sümpfen, die reiche Mengen An.-Larven, z. B. von *An. bifurcatus, lutzi, umbrosus* usw., beherbergen. Gehen die betreffenden Mücken nicht in die Häuser der sich ansiedelnden Menschen, wie das Strikland in den jungfräulichen Wäldern Malakkas bei *An. aitkeni* feststellte, sind die Sümpfe ganz unschuldig. Mit dem Vordringen der Kultur drangen aber nach Str. dort auch die gefährlichen *An. sinensis, maculatus, fuliginosus* und *albirostris* vor. Vgl. auch Malaria Report of the Federated Malay States (1919).[1])

Auch Schüffner und Hylkema (1922) sahen im Mangrovenwalde in Niederländisch Indien keine Brutstellen, während nach Aufklärungsarbeiten Brutbedingungen für den m.-übertragenden *An. ludlowi* geschaffen wurden.

---

[1]) Einen rein mechanischen Schutz kann der Baumwollbaum den erwachsenen An. gewähren nach Jouenne. (Vgl. Leger, Bédier u. Baury (1923).)

Jedenfalls wird man Wälder an den Abhängen der Berge und Hügel in den M.-Gegenden im allgemeinen erhalten, da sie durch Aufsaugung großer Mengen von Wasser, welches sonst als Quellwasser zutage träte, sehr nützlich für die Entsumpfung einer M.-Gegend wirken können.

Torfmoore und Malaria.

Torfmoore bieten, jedenfalls in Norddeutschland, nach meinen Erfahrungen keine günstige Entwicklung für die An. Es ist ganz auffallend, wie in der sogenannten Geest, in der Nähe der Nordseeküste, die M. im Gegensatz zur Marschgegend wenig oder gar nicht vertreten ist.

2. Vernichtung der erwachsenen Anophelinen

spielt als allgemeine Maßnahme für die M.-Ausrottung eine weit geringere Rolle als die Bekämpfung der Mückenbrut. Immerhin muß natürlich auch dieser Kampf versucht werden.

In den gemäßigten Breiten ist in der kühleren Zeit der Kampf viel leichter als im Sommer, da dann die überwinternden Weibchen oft zu vielen Hunderten in Ställen, Kellern und dunklen Wohnräumen, an den Wänden hängend, getötet werden können.

Eine Individualisierung des Kampfes, je nach den Lebensgewohnheiten der betr. Arten, ist natürlich nötig.

Man wendet in diesem Falle die unten zu erwähnenden Räucherungen und Abspritzungen der Wände an. Man muß versuchen, die freischwärmenden Mücken durch Mückenfänger und Fallen zu vernichten.

In den Tropen ist natürlich die Bekämpfung der Mücken in den undichten Hütten der Eingeborenen sehr viel mehr erschwert, da sie sich dort meist nur zur Nachtzeit aufhalten, bzw. in der Trockenzeit in Spalten und Ritzen oft eine Art Sommerschlaf durchmachen.

Wie bei Bekämpfung der Mückenbrut, ist auch bei der der erwachsenen Mücken die Mitwirkung der Ortsbehörde, die Unterstützung durch die Bevölkerung und Durchführung der einmal erprobten Methode notwendig, ferner Beaufsichtigung und Leitung durch eine verantwortliche Person, sodann Belehrung der Bevölkerung und Bereitstellung der genügenden Mittel. Es trifft das besonders für die Bekämpfung der Hausmücken zu.

Näheres über die Winterbekämpfung.

Dieselbe kann erfolgen

a) **durch Räucherungen,** nachdem vorher die betr. Räume gut abgedichtet sind.

Praktisch am meisten verwandt werden heutigentags Räucherungen mit

α) Schwefel. Für die Verbrennung in einer Pfanne oder mit dem Clayton-Apparat gerechnet etwa 5—10 g auf 1 cbm. (Nach Eugling nur 2 g pro 1 cbm.)[1]

Immerhin ist der Geruch lästig, die Dämpfe für manche Vorräte schädlich. Es kommt daher mehr für Häuser von Eingeborenen in Frage oder im Kriege, wenn gutes Insektenpulver nicht zu erhalten. Gut lüften hinterher. Zum besseren Brennen des Schwefels rechnet man auf 1 K. 40 ccm Spiritus.

β) Pyrethrum (Insektenpulver) oder verwandte Präparate.

B. Heymann empfiehlt folgende Mischung:

Pulv. Fruct. Capsic. 2 Tl., Pulv. Flor. Chrysanth. cinerariaefol. occlus. Dalmat., 1 Tl., Pulv. Rad. Val. off. 1 Tl., Pulv. Kal. nitric. 1 Tl. M. exactissime. (Gut mischen und trocken aufbewahren!)

---

[1]) Dies Verfahren einfacher als die Verwendung von verflüssigtem SO_2.

Von dem Pulver 1—2 g pro cbm (3 Eßlöffel für 50 cbm. (Nach LIMA DA COSTA 15 g pro cbm geschlossenen Raumes). Schädigung von Gemüsen usw. erfolgt nicht, dagegen muß man nach HEYMANN empfindliche Nahrungsmittel, wie Milch, Eier, feinere Obstarten, entfernen.

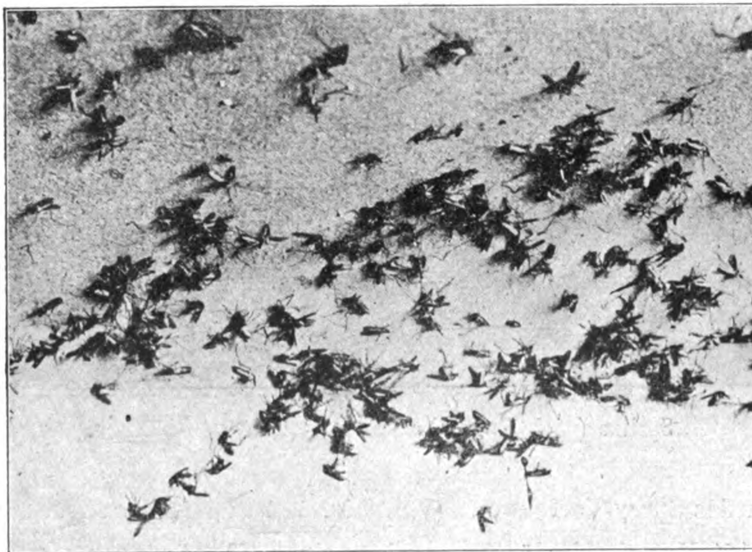
γ) durch Tabakräucherungen: 30 g Salpeter werden in 1/8 Liter Wasser gelöst, und mit dieser Lösung 100 g Tabakstaub zu einem Teige geknetet, den man in einem Gefäß über dem Feuer zu einem staubtrockenen Pulver verrührt. Auf jeden cbm Luftraum nimmt man davon 3—4 g.

Fig. 122.



Chinesisches Moskitolämpchen (nach OLPP).

Fig. 123.



Mückenhaufen nach Räucherung (nach MÜHLENS).

δ) Rauchbomben (nach SELLA). SHAPIRO (1923) verbrannte feuchtes Stroh. Nach der Räucherung kehrt man die nur betäubten Mücken aus (Fig. 123) und vernichtet sie.

Dämpfe von HCN bei Konzentration von 0,02 %, in undichten Räumen von 0,03 % von TEICHMANN (1918) empfohlen (auch von SELLA l. c.)[1])

---

[1]) Hergestellt aus Cyansalzen + H_2SO_4. Für den Menschen sind 0,06 mg in 1 Liter Luft lebensgefährlich, während 0,048 mg ohne Gefahr sind. Wegen der Gefährlichkeit setzt man neuerdings Reizstoffe zu und verwendet in Amerika das Chlorzyan, in Deutschland das Cyklon B, Trocknes, luftdicht verpacktes Pulver, das verstreut wird. Nachher ausgiebig lüften. (Näheres vgl. BINGER (1924).)

Dämpfe von Kreolin oder Kresol, auf 1 cbm Raum 6 ccm Flüssigkeit im Wasserbade verdampft, wurden von MONIZ empfohlen. Angeblich billiger wie ad β und ohne Schädigung für die Gegenstände.

b) **Durch das weniger zu empfehlende Abflammen der Wände mit Spiritus- oder Petroleumfackeln,** wobei man die Brandgefahr zu berücksichtigen hat, bzw. durch Lötlampen (MÜHLENS) oder (in China gebräuchlich) durch besondere Mückenlampen (vgl. Fig. 122). Letztere sind nicht empfehlenswert.

Die betreffende, mit Öl oder Petroleum zu füllende Lampe ist auseinandernehmbar. Man legt den Trichter an die Stelle, an der die Mücken sitzen, worauf die Tierchen, in die Flamme sich stürzend, versengt zu Boden fallen sollen!! Boos in Schwetzingen (Deutschland) empfiehlt besondere „Mücken"-Fackeln.

Nur des wissenschaftlichen Interesses halber sei noch erwähnt, daß im Hinterlande Kameruns (Westafrika) vornehme Eingeborene sogenannte „Mücken"-Häuser besitzen, bei denen der Rauch zwischen Mauer und Dach durchgeleitet wird, um die Mücken zu vertreiben.

Fig. 124.



Spritze (nach GIEMSA) zum Ausspritzen von Mücken.

c) **durch das Spray-Verfahren.** (Vgl. Fig. 124 und 125.)

α) mit 1% Kresolseifenlösung, nach meinen Erfahrungen am einfachsten und billigsten. (Eine gewöhnliche Gartenspritze genügt), bzw. mit 3% Lysollösung.[1])

β) mit Floria-Mikrothan in 3%iger Lösung } nach NÖRDLINGER
oder Mikrothan „ 2%iger „ } (Flörsheim a. M.).

Hierbei wird ein Mann mit einer automatischen Spritze und mit Karbidlaterne versehen, der andere mit Karbid für die Lampe, Floria-Mikrothan, einem Meßgefäß, Lederdichtungen und Schlauchbürste für die Spritze, Ausweispapier und Arbeitsbuch zum Eintragen von Straße, Hausnummer, Zahl der gereinigten Räume in den betreffenden Kellern usw. Die Spritze enthält 10 l Wasser, in die man $^3/_{10}$ Liter Floria-Mikrothan schüttelt. Man verschließt die Öffnungen der Spritze, pumpt auf vier Atmosphären Druck auf und bespritzt dann mit der Brause die an den

[1]) In Nord-Holland gebräuchlich.

Wänden sitzenden Mücken. In den Kellern liegende Lebensmittel usw. kann man dabei mit Papier bedecken.

γ) Formaldehyd-Seifengemische von Giemsa, d. h. Mischung von Sap. kal. mit Formalin und Wasser, z. B. 9 ccm Spir. sap. kal. und 24 g 35%igen Formalins in 1 l Wasser.

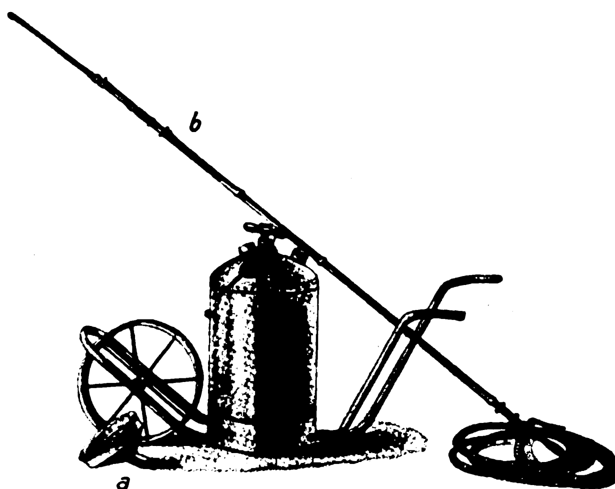
Für die Bereitung der Lösung nehme man weiches, d. h. Regenwasser.

δ) mit Giemsa's Mückenfluid, erhältlich bei der Firma Dr. Kade und J. D. Riedel A.-G., (Berlin), enthaltend Pyrethrumtinktur, Kaliseife.

Vor dem Gebrauch mit 20 Teilen Wasser zu mischen.

Giemsa empfiehlt, die betreffende Spritze nicht zum Saprolisieren zu verwenden, da sonst der unangenehme Geruch des Saprols sich den betreffenden Räumen mitteilen könne. Das Präparat soll auch zum Abtöten vieler Pflanzenschädlinge dienen können. Manteufel hatte mit Giemsa's „Mückenfluid" auch in Ostafrika recht günstige Resultate.

Fig. 125.



Automatischer Spray (nach Giemsa) (Modell III) handfahrbar, zur Aufnahme von 30 l Flüssigkeit bestimmt (Gesamtinhalt 45 l). a) Einfülltrichter mit Sieb, b) Bambusrohr, aus zusammenschraubbaren Teilen bestehend, daher verlängerbar und verkürzbar. Sonstige Einrichtung wie bei Modell II.

d) **durch Staubsauger:** in Verbindung mit Abflammen der Wände. Holländ. Malaria-Kommission 1921. Z. B. wurden in der Nähe von Amsterdam im letzten Quartal 1921 in 103 Ställen mit Staubsaugern mehr als ¼ Million An. gefangen, in 1 Stall nicht weniger als 20000. Ebenso wurden Wohnungen, in denen M.-Kranke wohnten, von Mücken gesäubert. Gleichzeitig wurde eine große Zahl von Gräben und Teichen mit Kreolin, später, da Kreolin die Fische und Wasserpflanzen schädigte, mit Paraffin behandelt. Vgl. D. m. W. 1922, N. 4, S. 135.

Vernichtung oder Ablenkung der freifliegenden Anophelinen.

Treten dieselben auch in der Sommerzeit zahlreich in Häusern auf, erfolgt die Vernichtung am besten durch Räucherung, sonst durch Netze, die nach Legendre am besten spitzzulaufende Form haben und in der Hand eines geschickten Eingeborenen oft in 1 h Hunderte von Mücken unschädlich machen. In einer M.-Gegend sollte dieser Kampf in jedem Haushalte Tag für Tag energisch durchgeführt werden.

Durch Mückenfallen (nach Blin). Vgl. Külz (1909).

Blin sah in Dahomey (Westafrika), daß die Mücken sich während der heißen Jahreszeit in Löchern von Krabben *(Gecarcinus)* aufhielten und ließ diesen ähnliche Löcher von etwa 40 cm Länge im spitzen Winkel zur Erdoberfläche anlegen, und zwar etwa 15—20 m voneinander entfernt, abgewandt von der Hauptwindrichtung. Zwischen 2—3 p. m. wurden die Löcher, die in der Trockenzeit 10—12 Tage benutzbar waren, mittels einer Petroleumfackel ausgebrannt. Blin will auf solche Weise täglich 600—1100 Mücken getötet haben. Nach dem Mediz. Jahresbericht der Deutschen

Schutzgebiete 1909/10 wurden auch in Deutsch-Ostafrika Mückenfallen mit Erfolg benutzt. Die Anwendbarkeit des Verfahrens hängt natürlich ganz von den Gewohnheiten der betreffenden Anophelesart ab. (Schützende Vegetation in der Nähe.) EUGLING sah in Albanien keinen Erfolg, ebensowenig ZIEMANN in Kamerun und Syrien.

BLIN und BATH (Ancon, Kanalzone) empfahlen auch in den Häusern bzw. Fensteröffnungen anzubringende Mückenfallen, die bei BATH konisch zugespitzt waren und wohl das Eindringen, aber nicht das Entweichen gestatteten. Nach BATH wurden durch sechs Fallen täglich an 60 Tagen über 37000 An. gefangen.

Lichtfallen bewährten sich nach ZIEMANN und EUGLING gar nicht. Vgl. auch Fig. 122. Die Mücke sucht den Menschen, nicht das Licht.

Ablenkung durch Vieh haben wir bereits unter „Epidemiologie" kennen gelernt; RIZZI (1919), LEGENDRE (1920). Nach KORTEWEG (1921) waren Schweineställe bei Amsterdam sogar noch dichter bevölkert als Kuhställe, wobei der Mangel an Luftzirkulation begünstigend zu wirken schien.

Durch tierische Feinde,

wie Heuschrecken, Libellen, Skorpionfliegen, Wespen, Spinnen (namentlich Wolfs- und Springspinnen *(Lycosidae)*, rote Ameisen.

Eine *Ceratopogon*-(parasitische Fliegen-)Art wurde von STANTON zuweilen bei einigen *An. fuliginosus, sinensis* und *Karwari*-Weibchen gefunden, deren blutgefüllte Mägen sie von außen angebohrt hatten. *An. fuliginosus* zeigte sich nur in 6 % infiziert, die anderen noch weniger. Am Halse der An. sitzend, konnte die Fliege dieselben auch ins Auge stechen. Das Spinnengewebe fand auch KNAB ungefährlich für Mücken. Auch systematische Zucht von Fledermäusen bzw. fliegenden Hunden wurde empfohlen. Fliegende Hunde kommen schon wegen ihres ungeheuren Gekreisches nicht in Frage. EUGLING sah in Albanien Fledermäuse ebenfalls ohne Einfluß.

Auch Vögel sind nützliche Mückenvertilger. Eine Schwalbe hatte nach EUGLING in Durazzo bei Albanien 138 Mücken im Magen.

Zum Schlusse sei noch erwähnt, daß die SERGENTS in Algier auch Prämien für tote An. (z. B. 5 Frcs. für 1000) ausgesetzt hatten.

Nach E. MARTINI sah man im Weltkriege auf dem Balkan davon ab, weil sicher gewandte Leute sofort in der Umgebung für reichliche Brutplätze gesorgt hätten, um ausgiebige Fänge zu erzielen.

C. Schutz gegen die Stiche der Anophelinen.

1. durch direkten Mückenschutz,

(durch Schleier[1]), Handschuhe, hohe Stiefel, Gamaschen, entsprechende Kleider, mückensichere Häuser). Vgl. Fig. 126—129.

Bekanntlich haben sich einige energische Reisende und Ärzte durch diese einfachen Mittel geschützt (z. B. ZUPITZA).

Die große Mehrzahl, selbst der Gebildeten, verzichtet oft genug auf diese Maßnahmen, wenn die Plage nicht allzu groß ist.

Am Wuri in Kamerun hat Verf. seinerzeit eine so fürchterliche An.-Plage erlebt, daß man unter dem Mückennetz sogar am Tage essen und schreiben mußte.

Insbesondere werden noch vielfach zu niedrige Schuhe getragen, welche die Knöchelgegend nicht genügend schützen. Gerade dort stechen viele An. abends am liebsten, wenn die Beine unter dem erleuchteten Tische im Dunkeln ruhen. Man trage daher stets bis über die Knöchel reichende Lederstiefel oder Gamaschen. Auch eine Kleidung, welche den Hals bis zur Brust ungeschützt läßt, ist wenig empfehlenswert. Aufs schärfste zu verurteilen ist die Unsitte Vieler, in ihrem gegen Mücken nicht geschützten Hause halb unbekleidet herumzulaufen und das Unterzeug fortzulassen.

[1]) Nach H. LEMKE (1907) berichtet bereits MARCO POLO von Einwohnern der jetzigen Comorin-Küste, daß sie sich durch Moskitonetze gegen Fliegen und anderes Gewürm zu schützen suchten. Über den Mückenschutz der alten Ägypter vgl. bei v. KÜHLEWEIN (1919).

Meistens sind dies gerade die den niederen Ständen angehörenden Europäer, die durch Unmäßigkeit in Essen und Trinken mehr an innerer Hitze leiden und deswegen sich gehen lassen. In manchen M.-Gegenden trägt die Landbevölkerung z. T. sogar recht dicke Kleidung.

Andererseits ist es in den Tropen aber wegen der Hitze vielfach unmöglich, zur Flugzeit der An. verschleiert und behandschuht zu gehen. Gerade in gefährlichen Gegenden ist die Mückenplage, wenigstens im Freien, zuweilen so gering, wie z. B. in Duala in Kamerun, daß schon deswegen keine Handschuhe und Schleier getragen werden.

Fig. 126.



Mückenschleier zum Schutz von Gesicht und Nacken.

Bei den systematischen Versuchen mit mechanischem Schutz erkrankte von 16 Versuchspersonen Fermi's und Cano Brusko's niemand, von Nichtgeschützten erkrankten 5. Bei einem ähnlichen Versuche, bei welchem die Autoren vom 1. Juli bis 10. November streng den mechanischen Schutz der Eisenbahnangestellten durchführten, ohne Ch. zu geben, blieben die Leute verschont.

Grassi, Martirano und Celli (l. c.) hatten ebenfalls sehr gute Resultate mit dem mechanischen Schutze.

Grassi gab seinen Versuchspersonen in Paestum bei Neapel jeden 7. Tag 1 g Ch. und zwar vom 25. März bis 25. Juni, verordnete dann streng mechanischen Schutz. Aufenthalt in einem mückensicheren Hause, bei Nachtdienst Schleier und Handschuhtragen. So geschützte 104 Individuen blieben gesund, während in der Umgebung 300 nichtgeschützte sämtlich erkrankten.

Tzuzuki hatte in Kyarun in Formosa bei 115 Soldaten, welche er vom 21. September bis 8. Dezember mechanisch gegen Mücken schützte, keinen M.-Fall, unter 707 Nichtgeschützten dagegen 251.

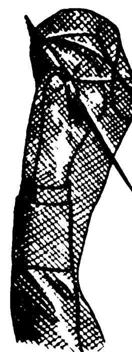
Ein anderes, gegen Mücken geschütztes japanisches Bataillon Soldaten hatte während 61 Tagen keinen einzigen Fall von M., während in derselben Zeit und in derselben Gegend bei einem anderen Bataillon 259 Fälle vorkamen.

Fig. 127.



Schlafschützer (nach Zupitza). Fehlerhafte Handlage, da die Mücken durch das Netz stechen können.

Fig. 128.



Schutzschleierhandschuh (nach Zupitza).

Vgl. außerdem den bekannten Versuch von Sambon und Low in der Campagna Roms (S. 115).

Stott konnte in Mandalay durch vergleichende wichtige Untersuchungen bei Gefangenen und Soldaten zeigen, daß sorgfältig überwachter Mückenschutz jedenfalls erheblich besser wirkt als Ch.-Prophylaxe. Hier war aber auch ganz besonders scharfe Überwachung bei dem Versuchsmaterial möglich.

Mückenschutz der Häuser.

Um die Mücken wirklich von Behausungen fern zu halten, ist es Bedingung, daß man die Fenster, Türen, kurz alle dauernden Öffnungen mit Drahtgaze

versieht und vor jeder nach außen führenden Tür einen kleinen mit Drahtgaze und Doppeltür versehenen Vorraum erbaut. Die ins Freie führende Tür muß einen selbsttätig wirkenden mechanischen Abschluß gewähren. Man hat in Italien damit zum Teil ausgezeichneten Erfolg gehabt.

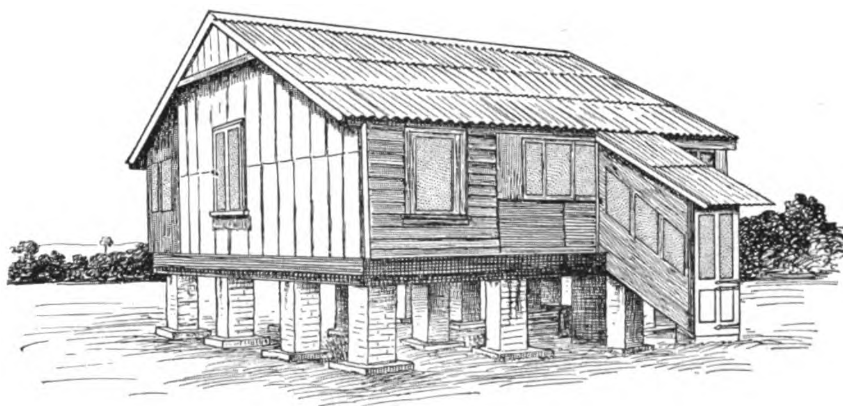
SCHOO bewies die Vorzüglichkeit des mechanischen Mückenschutzes auch in Holland, wo der Wasserreichtum eine Vernichtung der Mücken außerordentlich erschwert.

Interessant ist eine Tabelle CELLI's in Italien. Es wurden malariainfiziert

bei Behandlung durch Mückenschutz + Chinin	1,75 %
„ „ „ „ allein	2,5 %
„ „ „ Chinin allein	20,0 %
„ keinem Schutz	33,0 %

Immerhin ist die allgemeine Durchführung des Mückenschutzes auf diese Weise bei der ganzen Malariabevölkerung einschließlich der Eingeborenen aus finanziellen und anderen Gründen ausgeschlossen. Die Sorglosigkeit des Eingeborenen wird es bald zu einem Verfall der schützenden Einrichtungen kommen lassen, selbst wenn das Klima nicht ständige Reparaturen erforderte.

Fig. 129.



Mückensicheres Haus in Cline-Town-Station, Westafrika (nach PÖCH) (aber mit ungenügendem Sonnenschutz).

BENTLEY kam in Ostindien zu ähnlichen Resultaten. Die Maschenweite darf nicht mehr als 1,4 mm betragen. Am Panamakanal rechnet man 16 Maschen auf 1 Quadratzoll bzw. 18 Maschen auf 2,65 qcm (*An. albimanus* und *punctipennis* konnten nach DARLING dann nicht mehr durchschlüpfen), in Holland nach KORTEWEG 11 Maschen auf den qcm.

Drahtgeschützte Häuser werden aber trotzdem bei großer Mückenplage ein ausgezeichnetes Schutzmittel für die Europäer sein.

Dringend ist Drahtschutz der Häuser in allen Gegenden zu fordern, wo die Trennung der europäischen Wohnungen von den Eingeborenen nicht durchzuführen ist, also besonders für die Krankenhäuser, ferner für alle Massenquartiere, wie Gefängnisse, Kasernen, Schlafräume, für Schüler der Missionen usw. Die außerordentliche Morbidität und Mortalität unter manchen Missionen, besonders vor Einführung der Ch.-Prophylaxe, führt Verf. auf das enge Zusammenwohnen der Missionare mit ihren Zöglingen zurück.

Auch Hotels und Unterkunftshäuser, in denen der Europäer bei Reisen im Innern übernachten muß, sind möglichst mit Mückengazeschutz zu versehen.

Besonders im Panamakanalgebiet hat man von der Eindrahtung ganzer Häuser weitgehenden Gebrauch gemacht (Fig. 129). Nach Orenstein zeigte sich die Bevölkerung der geschützten Häuser zweifellos weniger malariainfiziert als die der nichtgeschützten, obgleich die Einwohner sich auch vielfach außerhalb der Häuser aufhielten.

Es ist selbstverständlich, daß man zu diesem ausgezeichneten Mittel greifen muß. wenn in mückenreicher Gegend die Dränierung zu teuer kommen würde, und es sich nur um vorübergehende Niederlassungen von Angestellten, wie stellenweise am Panamakanal, handelt.

Nach Orenstein (1914) ist es empfehlenswert, statt nur die Türen und Fenster, die ganze Veranda mit Mückendrahtgaze zu versehen, da diese als Wohnraum unentbehrlich ist, und mit Mückengaze geschützte Türen und Fenster leichter durch Senken und Heben des Holzrahmens beschädigt werden, ferner, weil bei Abdichtung der ganzen Veranda auch der Luftabschluß geringer ist. Die einzelnen Gazerahmen sollen eine Höhe von 1,5 m nicht überschreiten und müßten an der Außenseite der Fensteröffnung mit Schrauben befestigt werden.

v. Ezdorf spannt die Kanten der Drahtgaze im Holzrahmen fest und verwendet zum Festnageln der Rahmen Holznägel. Auch Kamine und alle Abzugsschächte sind mückensicher abzudichten. (Türen nach außen zu öffnen, die Drahtgaze mit Farbe streichen, zum Schutz gegen Oxydation.)

Material der Mückendrahtgaze.

Als solches ist in feuchten Gegenden Eisendraht völlig nutzlos, da er sehr schnell rostet. Messingdraht hielt sich in Kamerun nur höchstens ½—1 Jahr, je nachdem es direkt der feuchten Seebrise ausgesetzt war oder nicht. Kupfer- und Phosphorbronze oder Aluminium- bzw. Nickeldraht ist sehr viel haltbarer, aber auch viel teurer. v. Ezdorf empfiehlt, selbst Kupfer- und Bronzegaze durch Farbenanstrich zu schützen. Dies vermindert aber gleich wieder die Maschenweite.

Am Panamakanal verwendet man eine Gaze mit nicht weniger als 90% Kupfer und nicht mehr als ½% Eisen. Noch haltbarer aber auch teurer ist das aus reinem Kupfer bzw. einer Nickelkomposition bestehende Monelmetall (vgl. auch Fisch). Sehr haltbar ist nach Darling Gaze aus reinem Kupfer bzw. einer Legierung von Kupfer 84,83%, Zink 14,9%, Eisen 0,6%. Nach Orenstein muß man Kupfergaze mit kupfernen Zwecken befestigen und die Zweckenreihen mit dünnen Holzleisten bedecken, um elektrolytische Prozesse zu vermeiden.

Mindestens muß der Arbeits- und Schlafraum des Europäers, wenn irgend möglich, durch Mückendraht geschützt sein. Schwieriger liegt die Frage in Gegenden, wo trotz schwerer M. nur wenig An. vorkommen.

Die Menschen sind in solchen Fällen nur zu leicht geneigt, es auf einen Stich ankommen zu lassen, um nur nicht die frische Luft entbehren zu müssen. Ross behauptet zwar, daß durch eine gute Drahtgaze genügend Luft hindurch kommt, indes die Ansprüche an frische Luft sind in dieser Beziehung subjektiv verschieden.

Mückennetze.

(Bereits von Varro, Horaz und Propertius erwähnt.)

Bei Ermangelung von Metalldrahtschutz muß prinzipiell in jeder M.-Gegend der ständige Gebrauch des Mückennetzes empfohlen werden. Leider wird dasselbe häufig unpraktisch angebracht.

Dasselbe darf nicht zum Boden herunterschleifen sondern muß unter der Matratze eingeschlagen sein. **Vor allen Dingen darf das Netz nicht außen um die Mückennetzstangen sondern muß innerhalb derselben aufgehängt werden,** da durch die Stangen sonst bald Löcher in das Netz gestoßen würden (Fig. 130). Noch vor Einbruch der Dunkelheit suche man mit einem Licht das Netz nach etwa eingedrungener

Mücken ab und schließe dasselbe wieder persönlich. Man überlasse das ja nicht den Dienern.

Das Bett muß breit sein, und man darf nicht mit dem Körper dem Netz anliegen. In der Breite, in der der Körper dem Netze anliegt, lasse man das Netz mit dickerem Stoffe benähen, damit nicht die Mücken durch die Maschen hindurch den entblößten Körper stechen. Wer gewohnt ist, selbst in den Tropen Federkopfkissen zu benutzen, wird natürlich die Hitze unter einem Netz unangenehm empfinden. Der im Alkoholgenuß Mäßige und nicht nervös Veranlagte wird sich bald an das Schlafen unter dem gutgespannten Netze gewöhnen.

Die Maschenweite muß etwa Stecknadelkopfgröße haben.

Man erträgt die Hitze in den Tropen nachts besser, wenn man eine dickere Lederrolle zwischen die gespreizten Beine legt.

Die Mitnahme eines guten Mückennetzes ist daher bei jeder Reise in M.-Gegenden die Haupt- und Grundbedingung, wie FÜLLEBORN mit Wort und Schrift immer wieder mit Recht betont.

(Vgl. im übrigen „ZIEMANN“: Zur Hygiene des Wohnens und Schlafens in den Tropen. Beiheft, Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. 1911.)

In französischen Kolonien hat man auch Stoffgaze zum Schutze der Wohnräume empfohlen, nachdem man dieselbe mit Wasserglas getränkt und dadurch haltbar gemacht hat. Man muß aber die Flächen immer in kleinere Unterabteilungen zerlegen, da bei großen Flächen leicht ein Einreißen des Stoffes stattfindet.

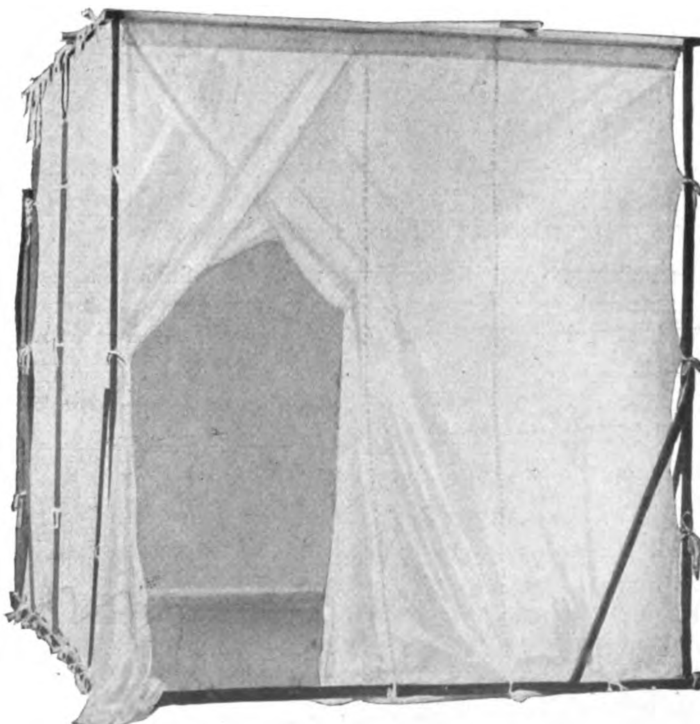
Erwähnung verdient hier auch die

Gaze aus Papierfäden für subtropische Länder und vorübergehende Einrichtungen, welche nach OESTERLEN am Balkan so gute Ergebnisse gegeben hat.

Mückensichere Zelte.

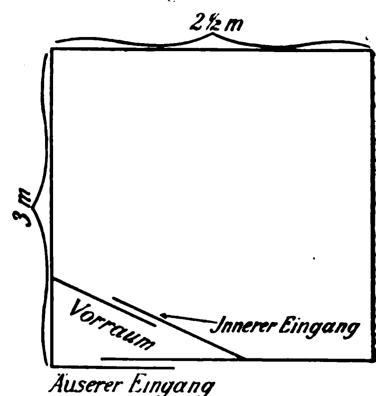
Ein praktisches Zeit für Expeditionszwecke hat FÜLLEBORN (1911) vorgeschlagen. Dasselbe zeigt an beiden Giebeln 2 Vorhänge aus Gaze, die durch Druckknöpfe von innen zu schließen

Fig. 130.



Wohn- und Arbeitsraum-Netz (nach ZUPITZA).

Fig. 131.



Querschnitt von Fig. 130.
(Der Vorraum und die Türen bestehen nur aus Gazestoff.)

sind und beim Zusammenlegen nicht abgenommen werden brauchen, weshalb die Aufstellung eines besonderen Bettnetzes sich erübrigt. (Firma Dingeldey u. Werres, Berlin.)

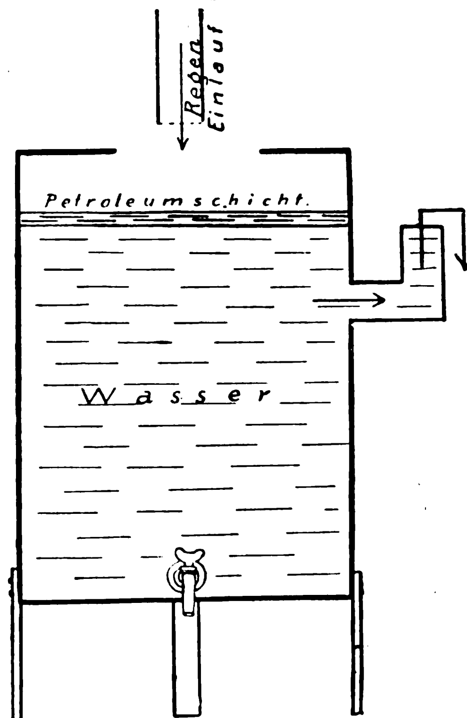
Ein in Malariagegenden aufzustellendes, billiges und praktisches Zelt erwähnt Zupitza. (Vgl. Figg. 130 u. 131.)

Selbstverständlich hat man auch für mückensicheren Abschluß der Zisternen durch Drahtschutz oder Ölschicht zu sorgen (vgl. Fig. 132).

2. Schutz durch möglichste Trennung von der eingebornen (meist gametentragenden) Bevölkerung einer Malariagegend, (bzw. Entfernung der ganzen Bevölkerung von den Malariasümpfen.)

Verf. machte schon 1900 in Paris (l. c.) auf dem intern. med. Kongress den Vorschlag, eine möglichst räumliche Trennung der Europäer von den m.-infizierten Eingeborenen zu erzielen und die Ansiedlung der Europäer ½—1 km entfernt von

Fig. 132.



Mückensicheres Zisternenmodell für Nutz,- nicht Trinkwasser (nach Fülleborn).

den Eingeborenen zu errichten, entsprechend der Flugweite der An. (D. m. Woch. 1900. N. 49.

Bouffard sah bei Soldaten, die in der Nähe eines Eingeborenendorfes hausten, sogar einen Milzindex von 100% und die An. in den Behausungen zu 25% infiziert.

Leger empfiehlt ebenfalls dringend außer der manchmal schwierigen Bekämpfung der Mücken und der medikamentösen und mechanischen Prophylaxe eine Trennung der Europäer von den Eingeborenen, ebenso Stephens und Christophers.

Sewell und Mac Gregor (l. c.) fanden in einem Zelt, in welchem ein Europäer schlief, gewöhnlich nur 1—2 An. am Morgen. Am 2. Morgen stieg die Zahl auf 62, als es 2 Eingeborenen gestattet wurde, in demselben Zelt zu schlafen. Stephens und Christophers forderten als Entfernung eine englische Meile, was sich aus finanziellen Gründen leider praktisch nicht überall durch-

führen läßt. Auch die Dienerschaft sollte ½ Meile vom Hause entfernt schlafen und im Hause nur ein einziger Diener bleiben.

Ich kann letzteres aus äußeren Gründen nicht empfehlen. **In Duala in Kamerun wurde vielmehr die Dienerschaft nach Möglichkeit einer ständigen Blutkontrolle unterworfen und regelmäßig chininisiert. Ich führe hierauf mit die guten Resultate bei den Europäern zurück. Vgl. Fig. 99.**

Auch wo kein Arzt war, unterwarf man die farbige Dienerschaft möglichst der Ch.-Prophylaxe.

In Westafrika, wo früher, im Gegensatz zu Ostindien und Westindien, diese Trennung wenig durchgeführt war, hat sie neuerdings, wenigstens in englischen und deutschen Kolonien, mehr und mehr Fortschritte gemacht.

Sehr möglich, ja fast sicher, daß die starke M.-Gefahr Westafrikas für Europäer auf diese noch vielfach mangelnde Trennung der Rassen zurückzuführen ist.

Man kann sehr wohl für die Assanierung der Eingeborenen sorgen und trotzdem den durch das Klima besonders gefährdeten Europäer von den Eingeborenen trennen.

Bei Neuanlagen von Handelsplätzen dürfte überhaupt nicht ohne Zuziehung eines tropenhygienisch vorgebildeten Arztes vorgegangen werden, um die Schaffung von Malariaherden in der Nähe von Eingeborenen-Niederlassungen und von Sümpfen zu vermeiden, deren Assanierung von vornherein zu große Schwierigkeiten bereiten würde.

Wo eine absolute Trennung noch nicht durchführbar ist, hüte man sich wenigstens, die Hütte der Eingeborenen nach Dunkelheit zu betreten, falls nicht dringende Notwendigkeit dazu vorliegt, um die dann meist schwärmenden An. zu meiden, oder dann wenigstens nur mit gutem Mückenschutz.

Die Nützlichkeit des persönlichen Schutzes gegen An.-Stiche ergibt sich aus folgender Berechnung MANSON's. Angenommen jeder 1000ste An. wäre infiziert, so würde ein Mensch, der täglich von zehn Mücken gestochen wird, also im Jahre 3650 Stiche erhält, etwa 3,6mal im Jahre der Infektionsgefahr ausgesetzt sein. Würde er sich schützen, daß er nur einmal in der Woche gestochen wird, d. h. 52mal im Jahre, so könnten schon 20 Jahre vergehen, ehe er infiziert wird. ANDERSON, der weder von Ch. noch von der Malariabekämpfung Erfolg sah, tritt wohl etwas zu einseitig für Mückenschutz ein.

Unter Umständen hat man eine ganze Ortschaft von der Brutstätte zu versetzen, wenn das billig und leicht auszuführen ist.

Z. B. fand WATSON bei einer Bevölkerung, die nur 300 Ellen von Sümpfen entfernt wohnte, einen Milzindex von 47%, bei einer Entfernung von 1000 Ellen nur noch 2,6%.

Von prinzipieller Bedeutung ist die Frage, ob man Gametenträger isolieren soll oder nicht. Vgl. unter Therapie der chron. M.

HENSON befürwortet das dringend. In einem Malarialande ist es praktisch ausgeschlossen. Hier bleibt nur übrig, die Betreffenden durch Ch. allmählich zu sterilisieren. In Nichtmalarialändern ist aber die Gefahr der Verbreitung der M. durch Gametenträger von Fall zu Fall zu entscheiden. Liegen die Bedingungen günstig, z. B. in einem Lande, das früher m.-verseucht war, kann die Isolierung und sofortige Behandlung unter Umständen sehr wohl in Frage kommen.

3. Durch mechanische Vertreibung (elektrische Windfächer, Punkahs), Bauen hygienischer Häuser usw.

Wo keine mückensicheren Häuser vorhanden, sorge man wenigstens nach Eintritt der Dunkelheit durch fleißigen Gebrauch der Punkah bzw. womöglich elektrischer Fächer für Luftbewegung in dem betreffenden Zimmer, um die An. zu verscheuchen.

Allzufest verlasse man sich nicht darauf, da ja die An. gerade unter dem dunkleren Tische zu stechen versuchen, wo die Luft weniger bewegt ist.

Prinzipiell sind alle Räume des Wohnhauses in den M.-Ländern in hellen Farben zu halten und alle toten Winkel, auch in der Umgebung, zu vermeiden, kurz so viel Licht und Luft als nur irgend möglich in die Behausung hineinzulassen.

Die Lage des Hauses muß daher frei sein, allen Windrichtungen ausgesetzt, da die An. starken Zug meist nicht vertragen.

Ausnahmen kommen gelegentlich vor. So z. B. beobachtete Verf. in den nach der nahen See zu liegenden Schlafräumen einiger Kaufleute in Togo (Anecho) 1900 trotz der starken Brise innerhalb der Mückennetze An. Dieselben waren mit der Landbrise nachts in die schlecht geschlossenen Netze eingedrungen.

Es muß jedem einzelnen überlassen bleiben, wieweit er in dem Kampfe gegen die M. gegen all und jede Vegetation in der Umgebung seines Hauses wird vorgehen wollen.

Das Prinzip muß jedenfalls bleiben, jede unnütze Vegetation unbedingt zu entfernen oder nur kurz zu halten, um frische Brise zu ermöglichen.

4. Durch Gerüche.

a) Infolge von Einreibungen.

Man suchte eine Zeitlang durch Salben und riechende Tinkturen die Mücken abzuhalten. FOREL erstrebte dieses Ziel vergeblich durch Einreiben mit Perubalsam.

Kampferpräparate. Südchinesische Bauern sollen sich mit einer durch feuchte Destillation von Kampferblättern gewonnenen Essenz gegen Mücken- und Fliegenstiche schützen. 10—20%ige Kampfervaseline wird nicht selten verwandt, ebenso Terpentinseife.

FERRERO empfahl als ebenfalls kampferhaltige Einreibung: Naphtalin 10,0, Kampfer 1,0, Oleum caryophylli, Acidi acetici āā gtt. 20,0, Oleum anisi gtt. 40,0, Vaseline 100,0.

Alkoholischer Zacherlinextrakt wurde von HOFFMANN empfohlen. Man schüttet eine 1 cm hohe Zacherlinschicht auf den Boden einer Flasche mit 70%igem Alkohol. Dann im Laufe von 1—2 Stunden mehrfach durchschütteln. Die fast geruchlose, filtrierte Flüssigkeit bedingt auf der Haut nur eine ganz schwachgelbe Färbung.

Zitronellaöl, vermischt mit Petroleum und Kokosöl (bzw. Vaseline 1 : 6) und etwas Karbolsäure wird in Ceylon als unschädlich für die Haut und wirksam empfohlen, von GALLI-VALERIO und R. DE JONGHE auch Äthrole und Deziäthrole (mit Erfolg aber nur für etwa 20 Minuten).

Besonders GIVEN (1916) fand Zitronellaöl in dem sehr mückenreichen Hankau recht wirksam, ECKSTEIN aber nur für etwa 10 Minuten. Auch Waschungen mit schwacher Lysollösung wurden empfohlen (nach meinen Erfahrungen zu Unrecht).

E. MARTINI (1920) fand bei vergleichenden Untersuchungen von Salben von 10% Kreosot, 10% Zitronellaöl und Naphtalin Kreosotsalbe noch am wirksamsten, aber auch hier scheint die Wirkung nach Stunden nachzulassen.

Ferner ist folgendes Rezept empfohlen: Äther, Alkohol āā 5,0, Aqua coloniensis, Oleum eucalypti 10,0, Tinctura pyrethri 15,0. Diese Medizin mit 4—5 Teilen Wasser mischen und damit die Haut waschen.

Nach ROSENBERG, erwähnt nach VON BASSEWITZ, soll Quassiaholzauszug, auf die Haut eingerieben, schützend wirken, was VON BASSEWITZ bestreitet. Letzterer empfiehlt Chrysanthemumpulver, bzw. dessen wirksame Bestandteile, ätherisches Öl und Harze, auf die Haut einzureiben. Die Indianer in Zentralbrasilien bemalen sich mit einem roten Farbstoff, Uruku, den sie aus dem Samen der *Bixia oreillana* gewinnen, und mit Fischöl vermengt auf die Haut einreiben.[1])

Nach SEWELL und MAC GREGOR (1920) wäre Einreibung der Haut mit einer Salbe, 1 Teil Cassia, Kampferöl 2 Teile, Vaseline 3 Teile ausreichend, um Moskitos abzuhalten für ungefähr 5 h. Vgl. auch BAERT und TALBOT (1919).

Auch Schwefelräucherungen, bei entblößtem Körper vorgenommen, sind angeblich ebenfalls wirksam.

1 Teil Bergamottöl: 16 Teilen Petroleum wird nach CRAIG auf den Philippinen mit Vorteil verwandt.

[1]) Ich fand in Kamerun zerriebene *Bixia-oreillana* + Palmöl ganz wirkungslos.

Lorbeeröl und Anisöl ist in Salbenform von Ameseder und Lippich angeblich mit Erfolg verordnet worden. (? V.)

Selbst Alkoholextrakt von bestem Pyrethrumpulver 1:5 auf den Arm gepinselt, hindert nach Halberkann die Mücken nicht, schon nach 5 h wieder zu stechen. Die Mücken sind also scheinbar gegen Geruch ziemlich unempfindlich.

Alle solche Einreibungen können in Gegenden mit starker Mückenplage höchstens ganz kurze Zeit einen Erfolg haben. Sie können daher nur für Reisende, welche Gegenden mit starke Mückenplage flüchtig berühren, in Frage kommen. Jede systematische längere Anwendung ist nach dem bisherigen Stande der Kenntnisse unmöglich bzw. unnütz.

Konsuloff (1921) rieb schwer verdunstbare, leicht riechende Stoffe, z. B. Cresolum saponat. in Handschuhe aus möglichst dünnem, aber immer noch genügend festem Stoffe, gewöhnlich aus Batist, ein. Die leicht befeuchteten Handschuhe machten keine Flecke an der Haut, behielten aber ihren kaum wahrnehmbaren Geruch monatelang. Weitere Erfahrungen darüber liegen noch nicht vor.

b) Infolge Einnehmens bestimmter Drogen (Curry usw,). (Nutzlos.)

Man will z. B. bei den Tamils als starken Curryessern ein relatives Verschontsein der Malaria gegenüber beobachtet haben. von Bassewitz erklärt die Wirkung durch eine abstoßend wirkende Geruchsveränderung der Haut. Curry ist bekanntlich ein Gemenge von Koriander, Kardamom, Curcuma, Ingwer, Senf, weißem und spanischem Pfeffer usw. von Bassewitz führt auch die Beobachtung von Mattei und Fontana an, wonach der Genuß einer Zitronenabkochung (mit ungefähr 10% Glyzerinzusatz), von dem Erwachsene einen, Kinder einen halben Kaffeelöffel morgens nüchtern mit Wasser bekommen, prophylaktisch wirken soll. Die Mücken sollen durch den eigentümlichen, keineswegs unangenehmen Geruch, den die Haut dabei annimmt, verscheucht werden.

Ich selbst sah davon nicht den geringsten Erfolg. In Kamerun verhinderte auch ein massenhafter Verbrauch von Saft der Limonen (ganz ähnlich den Zitronen) nicht die Mückenstiche.

Meerrettigwurzeln *(Armoracia rusticana)*. Nach von Düring (D. med. Woch. 1912 S. 418) soll ein alkoholischer Auszug gegen Malaria schützen. Ich selbst habe unter meinen Fieberkranken in Italien häufig genug solche getroffen mit einem Knoblauchsäckchen auf der bloßen Brust, das sie angeblich immer getragen hatten. Fermi fand Knoblauch ebenfalls unwirksam.

Kaliumtellurat war von v. Bassewitz in Dosen von 0,01—0,05 g vorgeschlagen, verbreitet jedoch einen 4—8 Wochen dauernden, auf 1 m Entfernung sich bemerkbar machenden Knoblauchgeruch. Nur wenige dürften willens sein, die Rolle einer chinesischen Stinkbombe zu übernehmen.

c) Durch Gerüche bestimmter Bäume und Sträuche.

Nach Celli macht blühender römischer Wermuth, in ein geschlossenes Gefäß gelegt, schon nach 6 h Mücken scheintot. Artemisia (Beifuß)-Arten sollen ähnlich, wenn auch schwächer wirken. Man müßte in den Tropen nach ähnlichen Pflanzen suchen.

Gewächse, wie *Iris foetidissima*, *Chenopodium vulgare*, *Solanum nigrum* usw., die man früher als mückenvertreibend ansah, haben diese Wirkung nicht.

Eine Basilicumart, *Oxymum viride*, aus der Ordnung der Labiaten, das mückenvertreibend sein sollte, ist es nach Prout ebenfalls nicht.

Feuchter Hanf. Kleine Zweige davon, neben das Schlaflager gelegt, sollen Mücken fernhalten??

Mittel gegen das Brennen nach dem vollzogenen Mückenstich seien zum Schluß noch erwähnt.[1])

α) 10%ige Naftalansalbe bzw. in folgender Zusammensetzung: Naftalan 10,0, Camphor 10,0, Ol. camphorat, Acid. acet. āā ad. 20,0, Ol. Anisi guttae 60,0, Vaselini 100,0.

β) Kanada-Balsam 1,0, Xylol 5,0, Formalin 15, Acid. acet. 0,5.

γ) 4 g Jod in 10 g Azeton gelöst, auf die Stichstellen aufgepinselt, und nach 5—6 h wiederholt, ist auch empfohlen.

δ) Eine Mückensalbe der Firma Helfenberg in Sachsen, enthaltend Paraformaldehyd und Benzol.

[1]) Zerriebene Blätter von Sauerampfer *(Rumex acetosa)* aufgelegt auf die Stichstellen, sollen ebenfalls helfen. Ev. spielt hier die darin enthaltene *Acidum oxalicum* eine Rolle.

Zusammenfassung.

Demnach kommen am meisten in Frage nicht zu dünne Kleidung, gute, hohe Stiefel bzw. Gamaschen, im Hause leichte sog. Moskitostiefel, gutes Mückennetz, bzw. Aufenthalt in mückengeschütztem Hause und vor allem möglichste Trennung von der chronischinfizierten eingeborenen Bevölkerung.

Kombinierte Methoden.

Wir sahen schon an den verschiedensten Stellen, wie nötig es ist, die bisher erwähnten drei Methoden miteinander zu kombinieren, falls eine allein nicht zum Ziel führt. Oft wird, je nach der Natur des zu schützenden Landes bzw. der Bevölkerung, eine der Methoden mehr in den Vordergrund treten. Jedenfalls wird man nur in den seltensten Fällen eine in gewisser Beziehung einseitige M.-Bekämpfung durch Ch. allein oder durch Mückenbekämpfung allein aufrecht erhalten können, eine Anschauung, die Verf. von Anfang an vertreten hat. Eine Fülle wertvoller Angaben über die kombinierte Prophylaxe in obigem Sinne findet sich namentlich in den Berichten über die Deutschen Schutzgebiete, in den Arbeiten der Sergents (Algier) und der amerikanischen Ärzte am Panamakanal. Auch die ostindischen Ärzte (Proceedings 1912), die die Schwierigkeiten einer allgemeinen Chininisierung bei einer freien Bevölkerung betonen, sprachen sich in einer Resolution für Kombination der Methoden aus. (Vgl. auch die Monographien am Schlusse der ganzen Arbeit.) Mühlens (1919), Balfour und M. Watson Vol. I in Byam und Archibald (1923) (Monographien).

Sehr interessant sind auch die Berichte der Sanitäts-Pioniere der Rockefeller Stiftung, aus dem Süden der U. S.

Z. B. gab es in der Stadt Hamburg (Arkansas) 1916 bei nur 1200 Einwohnern 2205 M.-Krankmeldungen, ebenso viel in den ersten 4 Monaten 1917. Im April 1917 Einsetzen des Kampfes, 1918 waren es nur noch 59 M.-Fälle, 1919 nur 35, 1920 129, 1921 nur noch 11 bei 1600 Einwohnern. Dieses, obwohl in der Umgebung die M. nach wie vor hauste. Die Kosten waren sehr gering. Sie fielen von 1 Dollar 45 Cents 1917 pro Kopf auf schließlich 25 Cents.

Die Resultate am Panamakanal haben wir bereits weiter oben beleuchtet.

Der Malariazugang am Panamakanal ging infolgedessen von 821 im Jahre 1906 auf 15 im Jahre 1921 (auf 1000 Angestellte) zurück, die Malariatodeszahl von 7,45 im Jahre 1906 auf 0,15, im Jahre 1920 (auf 0 im Jahre 1921). (Reports of the Health Department of the Panama Canal). Vgl. auch Bonne (1917).

In Bombay teilte man 1908 ebenfalls die ganze Gegend in Blocks. Diese wurden systematisch der Assanierungsarbeit durch Sanitätsinspektoren unterworfen. Gleichzeitig verteilte man Ch. in überzuckerten Tabletten in den besonders gefährdeten Distrikten. Vorher schon hatte man durch systematische Blut- und Milzuntersuchungen den Malariaindex in einzelnen Distrikten festgestellt. Offene Brunnen, Tanks, Quellen und alle sonstigen Wasseransammlungen wurden geschlossen bzw. abgedichtet. Die Eisenbahnkompagnien beteiligten sich bei diesem Kampfe durch Verabfolgung des Ch. an ihre Angestellten und deren Angehörige. Die unnütze Vermehrung jeder Wasseransammlung wurde verboten und eine Liste aller für die Mückenentwicklung in Frage kommenden Brutplätze angelegt. Morbidität und Mortalität sank, ebenso der Parasiten- und Milzindex.

In Algier führten die Sergents außer Chininisierung (tägl. 0,2—0,3), den Schutz der Häuser, Ausspülung bzw. Petrolisierung der als Brutstätten dienenden Gräben und Belehrung der Bevölkerung, sowie Trennung von den Eingeborenen durch. In einigen Gegenden wurde die betreffende Bevölkerung sogar von den M.-Plätzen versetzt. Foley und Yvernault, die bei der Chininisierung der Eingeborenen in Algier allerdings etwas Schwierigkeiten hatten, konnten bei Kombination der Prophylaxe den Milzindex der Eingeborenen in einer Gegend von 41% auf 5,5% im

nächsten Jahr herabdrücken, ebenso die Morbidität der Europäer. Betr. der M.-Sanierung der Insel Mauritius vgl. vor allem Balfour (1921).

Die Brionischen Inseln, früher verrufen als Malarianester, wurden später ein kleines Paradies.

Wie sehr notwendig allerdings stets die Kontinuität einer derartigen kombinierten Prophylaxe ist, zeigt sich aus dem Bericht Ed. Sergent's über Algier 1914, wonach in Montebello infolge der Unterbrechung in der Prophylaxe wegen des Weltkrieges sofort wieder M.-Fälle und auch An. auftraten, nachdem sie vorher schon verschwunden waren. Leicht ist die Aufgabe meist nicht, wie auch Grassi (1919) scharf betont.

Fig. 133.



Colon. Vor der Sanierung.

Fig. 134.



Colon. Nach der Sanierung.
(Nach Ann. of Trop. Med. V. 7, N. 1.)

Auch in Virginia, Jamaica, Brasilien usw. wurden gute Resultate mit Kombinationsprophylaxe erzielt. In Korsika, wo die Bevölkerung während der M.-Zeit in die Berge flieht und die Aufsuchung und Behandlung aller Pa.-Träger unmöglich ist, mußte ebenfalls zur Kombination geschritten werden (neuerdings nach Marchoux (1922), da die Dränierung versagte, zur Chininisierung).

In Korea und Formosa drückten die Japaner (vgl. Mine und Takaki) auf ähnliche Weise die Morbidität auf $^1/_5$ der früheren Zahl zurück.

Hier standen die energische Chininbehandlung und der Mückenschutz mehr im Vordergrund.

In Havana sank die Zahl der Todesfälle bei Anwendung der erwähnten Methoden ebenfalls. Vgl. betr. Prophylaxe in Palästina vor allem Jofé, H. (1920 u. 1921). **Trotz allem können die Schwierigkeiten der M.-Bekämpfung enorm werden, wenn die übertragenden An. besonders stark verbreitet sind, z. B. der T. übertragende *An. sinensis* in Niederl. Indien.**

Den Einfluß der allgemeinen, bewußten und unbewußten kombinierten Prophylaxe zeigen auch die Fig. 135 u. 136. Vgl. auch Trop. Dis. Bull. 1918, Bd. 11, S. 6, ferner Gioseffi (1922), Sellac (1920).

D. Soziale Prophylaxe.

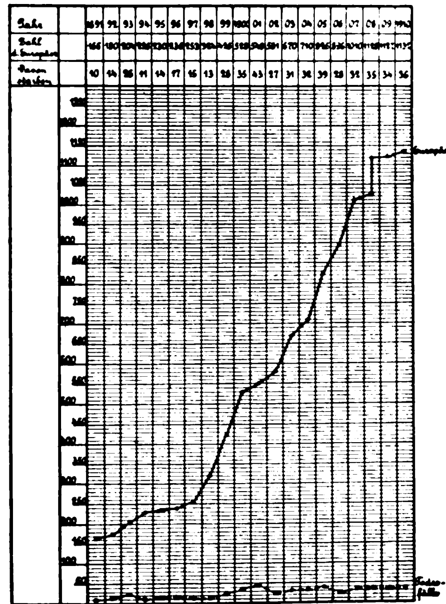
1. Hebung der sozialen Lage der Bevölkerung.

Wir werden hierbei auch einige Punkte zu erörtern haben, die, wenn sie auch keinen direkten Zusammenhang mit der M. haben, so doch einen weitgehenden indirekten und daher in keinem modernen Lehrbuch über M. fehlen dürften. In allen M.-Ländern sind die armen Klassen der Bevölkerung bei weitem am meisten betroffen.

Während in den Marschen Budjadingens in Norddeutschland zur Zeit meiner Untersuchungen, 1900, die reichen Landwirte in ihren neuen, dem Licht und der Luft zugänglichen Gehöften an M. weniger litten, war die Arbeiterbevölkerung in ihren dumpfen, zum Teil der Hygiene geradezu hohnsprechenden Wohnungen noch sehr heimgesucht. Die Leute schliefen in Kojen, die in die Wand des Wohnzimmers eingebaut und außerdem noch durch Gardinen von der frischen Luft abgeschlossen waren. Es mußten dort wahre Brutstätten der M. entstehen.

In Italien fand ich 1897 die Verhältnisse noch unendlich viel schlimmer.

Fig. 135.



Verhältnis der Zahl der Europäer in Kamerun (Westafrika) zur Zahl der Todesfälle (Ziemann).

Auch in den Tropen sind erfahrungsgemäß diejenigen Europäer am meisten und schwersten betroffen, deren soziale Lebenshaltung die schlechteste ist, und es sind auch diejenigen Länder am meisten heimgesucht, die in der allgemeinen Entwicklung zurückgeblieben sind. Man vergleiche die blühenden Kolonien Englands in West- und Ostindien, ja auch Holländisch-Indien, wo zum Teil durchaus dieselben klimatischen Verhältnisse herrschen, mit Afrika. Man ist erstaunt über den geradezu enormen Abstand, über den auch schon R. Ross warnend berichtet hat.

Ich sah in Afrika s. Z. von Europäern verwaltete Faktoreien, wo eine im Freien stehende Regentonne den Baderaum des Europäers darstellte, eine eigentliche Küche gar nicht existierte. Mückenschutz des Hauses war ausgeschlossen, Schlaf- und Verkaufsraum von Waren öfter derselbe. Die Nahrung war z. T. eine unglaublich einförmige, fast nur aus Huhn und Konserven, selten aus Fischen bestehend, da in ganz Westafrika die Vieharmut im allgemeinen groß, die Fleischpreise daher stellenweise sinnlos hoch sind. Frisches Gemüse war zum Teil fast unbekannt.

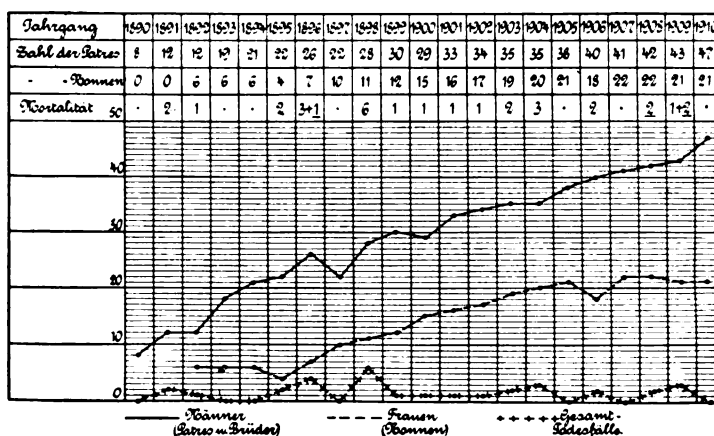
Es ist ganz klar, daß bei dem Mangel alles dessen, was dem Kulturmenschen das Leben erst behaglich macht, auch die Widerstandskraft des Einzelindividuums gegen die Einwirkung eines ungesunden Klimas und gegen eine schwere M. nachläßt. Es ist also wahrlich nicht nur eine etwaige stärkere Virulenz der Parasiten allein, sondern es ist ein Zusammenwirken der verschiedensten Faktoren, welches das Leben in Westafrika so ungesund erscheinen läßt. Vieles ist seitdem ja unendlich besser geworden.

Mindestens ebenso wichtig für die M.-Bekämpfung wie die soziale Fürsorge für die europäische Bevölkerung ist auch die für die Ein-

geborenen. Verf. spricht sich entschieden gegen jedes Streben aus, die Eingeborenen sich zunächst selbst zu überlassen und zunächst nur für den Europäer zu sorgen. Die Gebote wahrer Humanität und vor allem des eigenen Interesses müssen die weiße Rasse veranlassen, für stete Hebung der Eingeborenen in sozialer und hygienischer Beziehung zu sorgen, da dadurch die Kaufkraft des fremden Landes enorm gesteigert wird. (1. Auflage 1906.)

R. Ross und Mac Gregor gingen, wie gelegentlich einer Studienreise nach dem bekannten englischen Handelsplatze Lagos in Westafrika zu entnehmen war, von denselben Gesichtspunkten aus. Mit halbverhungerten, unwissenden, abergläubischen, wenig zahlreichen Eingeborenen ist ein blühender Handel, eine Entwicklung der Tropen, unmöglich.

Fig. 136.



Jahrgang	1890	1891	1892	1893	1894	1895	1896	1897	1898	1899	1900	1901	1902	1903	1904	1905	1906	1907	1908	1909	1910
Zahl der Patres	8	12	12	19	21	22	26	22	28	30	29	33	34	35	35	36	40	41	42	43	47
- - Nonnen	0	0	6	6	6	4	7	10	11	12	15	16	17	19	20	21	18	22	22	21	21
Mortalität	·	2	1	·	·	2	3+1	·	6	1	1	1	1	2	3	·	2	·	2	1+2	·

Verhältnis der Iststärke der Europäer von der Pallotiner-Mission (Patres und Nonnen) zur Mortalität derselben in den letzten 20 Jahren (in absoluten Zahlen). (Die Europäer der Mission lebten mitten unter den Farbigen und blieben meist länger als Kaufleute, Beamte und Offiziere in Afrika (Kamerun), lebten also an sich unter ungünstigeren Verhältnissen.).

Was wir den Eingeborenen Gutes erweisen, erweisen wir uns selbst. Das systematische Studium der allgemeinen hygienischen Lebensbedingungen der Eingeborenen, besonders der tropischen M.-Länder, scheint teilweise noch sehr vernachlässigt.

Verf. hat als Erster (1904) in Westafrika, von einheitlichen Gesichtspunkten ausgehend, die Gründe zu erörtern versucht für die stellenweise außerordentlich große Armut an Bevölkerung und Vieh, um so die Grundlagen für eine eigentliche Hygiene der Eingeborenen, speziell bezüglich der Wohnung, Kleidung, Ernährung erst zu schaffen. Er ergaben sich zum Teil geradezu entsetzliche Mißstände unter der Bevölkerung (frühzeitige Heiraten [Mädchen zum Teil im Alter von 7 Jahren verheiratet], Inzucht, finsterer Aberglaube, daß natürlicher Tod nicht möglich, stärkste Verbreitung künstlichen Aborts, denkbar törichte Kinderernährung usw.), Mißstände, die zum Teil sehr wohl auf dem Verwaltungswege bei zäher Geduld und Liebe zur Sache sich beseitigen lassen. Ich verweise in der Beziehung auf meine Arbeiten im Literaturverzeichnis. Die lächerlichsten Vorurteile, gerade bei ungebildeten Europäern, kann man finden bezgl. des Genusses einheimischer Früchte und Gemüse. Sehr verbreitet z. B. findet man in den Tropen die Anschauung, daß Ananas Fieber mache. Die Ananas macht natürlich kein Fieber, indes die Unmäßigkeit mancher, die maßlos große Mengen nicht gut geschälter und bekanntlich mit feinen Haaren versehener Ananas vertilgen, kann infolge des verdorbenen Magens ein Malariarezidiv auslösen. Wer angeschnittene oder faulende Ananas neben seinem Küchenraum oder Schlafraum aufhängt, wird außerdem auch die An. anziehen, die, wenn infiziert, natürlich M. übertragen können.

Die hygienischen Fragen erfordern in allen zu assanierenden Ländern die dringendste Aufmerksamkeit. Mit Geduld ist in den deutschen Kolonien in der Beziehung

vor dem Weltkriege Unendliches geleistet worden. Trotz schamlosester Verleumdung bricht sich jetzt, z. T. selbst in den Mandatar-Berichten, die Wahrheit über die geleistete Kulturarbeit immer mehr Bahn.

In allen diesen Fragen hat natürlich der Weltkrieg im stärksten Grade hemmend gewirkt.

2. Belehrung der Bevölkerung (durch Flugblätter, Vorträge, Anti-Malaria-Vereine), über Wesen, Verhütung und Behandlung der M. ist eines der allerbesten und billigsten Mittel zur Bekämpfung.

Verf. hatte schon seit 1900 in Kamerun diese immer wiederholte Belehrung in Wort und Schrift bei Europäern und Eingeborenen als Erster durchgeführt. Besonderer Wert wurde hierbei auf die Mitwirkung der Missionare, Lehrer und Häuptlinge gelegt.

Es genügt durchaus nicht, zu sagen, das und jenes muß getan, das und jenes muß unterlassen werden, sondern, warum es geschieht.

Manchmal erwiesen sich die nichtzivilisierten Eingeborenen für hygienische Belehrung zugänglicher als die zivilisierten Europäer. Nur volkstümlich muß die Belehrung sein, unterstützt durch Abbildungen, wie sie z. B. die Sergents in Algier, das Gouvernement in Deutsch-Ostafrika, das Tropeninstitut in Hamburg, und andere, in Form besonderer Tafeln zur Kenntlichmachung der gefährlichen Mücken herausgegeben haben. Solche Tafeln hängt man in den Schulen und den Vorräumen öffentlicher Gebäude (Post, Gericht usw.) aus. Die Belehrung der Bevölkerung kann auch, weit mehr als bisher möglich war, in Volksversammlungen mit Hilfe kinematographischer Bilder stattfinden. Eine Welt von Mißtrauen und Aberglauben ist noch zu beseitigen.

Wie oft hört man, daß kühle Bäder M. hervorrufen, daß angeblich gar keine Mücken da seien! Die Gebr. Sergent fanden in Algier sogar den Aberglauben, daß Ch. Milzvergrößerung und Aborte bedingen sollte.

Die Sergents haben in Algier bis 1908 über 3500 farbige Malariatafeln verteilen lassen und 20000 Ratschläge betr. Prophylaxe mit 4 Seiten Text und 4 Seiten Abbildungen, viele Tausend Postkarten und Maueranschläge in Französisch und Arabisch. (Ähnliches Vorgehen in Deutsch-Afrika.)

Auch in Italien hat man in M.-Gegenden durch Wanderredner und besondere Kurse für Ärzte und Volksschullehrer, ferner durch Vorträge in Fortbildungs- und Abendschulen zu wirken gesucht (vgl. Cacace). Dort haben die Lega nazionale und das Rote Kreuz gegen die M. schon viel Ersprießliches gewirkt. Vgl. auch Nocht und Mayer (1916), Ziemann (1917), Mc Lean (1922).

Wünschenswert wäre ferner, daß für alle M.-Gegenden Bestimmungsschlüssel für die An. hergestellt würden, ähnlich wie sie sich finden in Edwards Schlüssel der afrikanischen Arten (vgl. Bull. of Entomol. Res., V. 3, S. 242—245).

Vor allem gilt es, auch die Verwaltungsbehörden immer mehr mit hygienischem Verständnis für Wesen und Prophylaxe der Malaria zu durchtränken, latente Widerstände gegen redlichstes Streben des Arztes zu beseitigen und ein Zusammenarbeiten mit dem letzteren zu ermöglichen. Nach de Dino und anderen Ärzten schien z. B. in Italien bei manchen Behörden leider ein Nachlassen im Kampfe gegen die M. bemerkbar zu sein.

Außerordentlich wichtig ist es natürlich auch, nur erstklassige ausgebildete Ärzte in genügender Zahl in die M.-Länder zu entsenden, die durch Können und Wollen berufen sind, die hygienischen Führer zu sein.

3. Malariabekämpfung durch Versorgung mit billigem oder Staatschinin.

Große Verdienste erwarb sich Celli in Italien durch die Versorgung mit billigem oder umsonst abgegebenem Staatschinin.

Die wichtigsten, seit 1900 erlassenen Gesetze betr. Ch. waren s. Z. folgende:

1. Das Staatschinin soll in Tabletten oder Gläschen zur Injektion außer in Apotheken auch in den Verkaufsstellen für Salz und Tabak billig verkauft werden.

2. Recht aller Arbeiter auf unentgeltliche Behandlung der M. mit Staats-Ch. auf Kosten der betr. Grundeigentümer.

3. Ermäßigung des Preises des Staats-Ch. für die Genesenden und alle, die das Ch. ohne Entgelt an Arbeiter verteilen wollen.

4. Recht der Armen auf unentgeltliche Behandlung mit Staats-Ch. seitens der Gemeinden.

5. Alle Arbeiter in jeder M.-Gegend haben auch für prophylaktische Zwecke Recht auf unentgeltlichen Bezug des Ch. auf Kosten der Grundeigentümer.

6. Erklärung, daß M. eine Gewerbeerkrankung ist. Verabfolgung von Ch. nicht mehr ein Akt der Wohltätigkeit, sondern Staatspflicht. Alle Arbeiter, die direkt oder indirekt vom Staate abhängen, haben auch das Recht, daß ihre Wohnung in M.-Gegenden mit Drahtgaze versehen wird.

Hierzu kommen noch Gesetze betr. Ausführung der Sanierungsarbeiten und Beiträge dazu seitens der Staats- und Gemeindebehörden, Gewinnung von Trinkwasser, Unterkunftsstätten, Befreiung von Steuern, ferner betr. Arbeitszeit in M.-Gegenden (z. B. Beendigung 1 h vor Sonnenuntergang) usw.

Mit Stolz konnte CELLI darauf hinweisen, daß trotz aller hydraulischen Sanierung in den Jahren 1862—1900, während deren man 118 Mill. Lire aufgewandt hatte, erst nach Einführung des Gesetzes über das Staatschinin eine Wirkung auf die M.-Morbidität und -Mortalität zu bemerken war.

Die Preise für das Ch. konnten infolge der Reingewinne, die z. T. wieder zur Bekämpfung der Malaria verwandt wurden, immer mehr herabgesetzt werden.

Das italienische reine und gleichmäßig gute Ch. wurde vor dem Weltkriege auch von den Regierungen Griechenlands, Bulgariens und Ägyptens bezogen. Trotz des außerordentlich geringen Preises wurde durch den Verkauf des Staats-Ch. ein steigender Überschuß erzielt.

Auch in Griechenland wurde seit 1905, wie in Italien, eine Liga zur Bekämpfung der M. mit denselben Richtlinien und mit ähnlichem Erfolge wie in Italien gegründet.[1])

Durch Verfügung des Gouvernements in Tunis sollen auch dort seit dem Juli 1909 die Tabaksverkäufer Ch. hydrochlor. in Dosen von je 20 Dragées zu 20 cg zu bestimmten niedrigen Preisen verkaufen und können 10% Aufschlag erheben.

Im französischen Indochina vertreibt man das Staats-Ch. in Tuben, mit einem Inhalt von je 10 Tabletten zu 0,25 g Ch. sulf.

In Ostindien (Paludism N. 3, 1911) ist noch früher als in Italien Ch. zu billigen Preisen verkauft worden. Der Verbrauch stieg ständig von 85104 lbs (1900/01) auf 165976 (1909/10).

In einigen Gegenden Ostindiens sind nach DYSON und ADIE (Paludism. 1912, N. 4) reisende Apotheken eingerichtet worden. Die Verteilung des Ch. erfolgte dort durch die Postbeamten, Krämer, Impfer und durch die mit der Pestbekämpfung beauftragten Beamten. Nach ADIE würde prophylaktisch gebrauchtes Ch. im Punjab jedes Jahr mehr und mehr volkstümlich.

In den vereinigten Provinzen sollten offenkundig Arme das Ch. nach Möglichkeit auch umsonst erhalten, ebenso die Insassen von Gefängnissen und Schulen.

Als wirksame Aufschriften auf die Ch.-Pakete brachte man besondere Zeichnungen an, z. B. einen bestimmten Gott, der einem Kranken die Medizin reicht, oder Aufschriften, wie „Warum Fieber haben, wenn man Ch. nehmen kann?“ Es sind das sehr empfehlenswerte Maßnahmen, in einem Lande mit so abergläubischer, von Vorurteilen erfüllter und gegen Ch. meist gleichgültiger Bevölkerung. Am empfehlenswertesten bleiben stets besondere, unter Aufsicht von Gesundheitsbeamten arbeitende Ch.-Verteiler, die nach einem bestimmten Plane arbeiten.

Dem ausgeraubten modernen Deutschland, dem so ungefähr sämtliche Hilfsmittel durch den Friedensvertrag von Versailles genommen wurden, war auch die Ablieferung der Hälfte aller Vorräte von Ch. und Chinarinde auferlegt, was natürlich die systematische Bekämpfung der M. in Deutschland wegen der enormen Verteuerung des Ch. außerordentlich erschwerte.

---

[1]) Betr. Bulgarien und Griechenland vgl. nächsten Abschnitt.

4. Malariabekämpfung durch weitere besondere Verordnungen bzw. Gesetze.

Jeder Arzt einer M.-Gegend weiß heutigentags, daß eine systematische und großzügige Bekämpfung der M. in einer Gegend ohne Gesetze ganz ausgeschlossen ist. Natürlich müssen die Gesetze individualisierend gestaltet werden, je nachdem es sich um tropische oder nichttropische Länder handelt. Verf. hat eine solche Gesetzgebung im Sinne der Seuchenbekämpfung für alle europäischen Kolonien bereits seit Jahren erstrebt (vgl. Literatur, ferner Verhandlungen der Deutschen Kolonialgesellschaft 1914).

Recht erfreulich entwickelt war vor Ausbruch des Weltkrieges besonders schon die sanitäre Gesetzgebung Deutsch-Ostafrikas. Vereinzelte Bestimmungen, die dem Arzt nicht genügend Bewegungsfreiheit geben und sich nur auf Bekämpfung der Mücken durch die sog. kleinen Mittel beschränken, sind nutzlos. Man muß sich bei der M.-Gesetzgebung auch peinlich nur an die wirklichen Bedürfnisse halten, um mit völliger Kraft als Arzt die wirklich notwendigen Forderungen geltend machen zu können.

Leider ist in den gesetzlichen Bestimmungen, die die einzelnen M.-Länder, betreffend Mückenbekämpfung, erlassen haben, die juristische Definition über den Begriff „schädlich“ und „Behausung“ nicht immer gleich gewesen und hat jedenfalls mehrfach zu schiefen Auslegungen Anlaß gegeben. Gorgas verlangt genaue Vollmachten für den Sanitätsbeamten, die erforderlichen Maßnahmen im Namen der Verwaltung durchzuführen und auch selber Strafen für Übertretung der gesetzlichen Verordnungen festzusetzen. Er verlangt ferner, daß der Sanitätsbeamte mit seinen Hilfskräften selber nötigenfalls die erkannten Schwierigkeiten beseitigen darf, falls der Eigentümer nach einer gewissen Zeit die ihm aufgetragenen Verbesserungen nicht ausgeführt hat, und zwar sollte er diese Verbesserung auf Kosten des Eigentümers ausführen dürfen. Er war der Mann, seine Absichten durchzuführen.

Bei Durchsicht der englischen Bestimmungen in den einzelnen Kolonien kann man sich des Gedankens nicht erwehren, daß dieselben zum Teil etwas zu ausführlich und verklausuliert erscheinen. Die Ausführung der Bestimmungen erfolgt auch nicht überall mit derselben Schärfe und Rücksichtslosigkeit. So sagte Bentley, daß die für Bombay s. Z. erlassenen Vorschriften leider unter Umständen nicht unerhebliche Verzögerungen in der Durchführung der Maßnahmen gegen die Mücken ermöglichten, da der Gesundheitsbeamte nicht genügend Gewalt hatte. In manchen englischen Kolonien klagten jedenfalls die Ärzte über bürokratische Bevormundung. Im englischen Westafrika wurden die gesetzlichen Bestimmungen betr. Mückenbekämpfung angeblich strenger durchgeführt als in den übrigen Kolonien.

In deutschen und englischen Kolonien war vor dem Weltkriege auch schon die Einsetzung spezialistisch in erster Linie nur für die Sanierung wirkender Ärzte vorgesehen. In England besteht für die vor Allem m.-verseuchten afrikanischen Kolonien ein besonderer Ausschuß, zusammengesetzt aus früheren Gouvernören, Ärzten und wirtschaftlichen Interessenten, um die sanitären Interessen der Kolonien auch in der Heimat zu vertreten, eine großen Segen versprechende Einrichtung.

Der nachhaltige Schutz des Staates muß für jeden Kulturpionier aufs strengste gefordert werden.

In den großen Städten bestehen eine Fülle baupolizeilicher und allgemein hygienischer Verordnungen zum Schutze des einzelnen und der Gesamtheit. Warum man da sich vielfach noch scheut, die für die Tropen doppelt notwendigen Folgerungen zu ziehen, ist unerfindlich. Selbstverständlich muß entsprechend den nach Klima, Bodenbeschaffenheit und Bevölkerung wechselnden Eigenarten der betreffenden M.-Gegend Rechnung getragen werden.

In „Kamerun“ durften laut Erlaß des Gouverneurs die einzelnen Regierungsstationen Verbandmittel und Medizin, insbesondere Ch., kostenfrei an Bedürftige abgeben. Jede Firma und Pflanzung war verpflichtet, in ihren einzelnen Zweigfaktoreien und Pflanzungen stets einen Vorrat der notwendigsten Medikamente, besonders Ch., in ausreichender Menge vorrätig zu halten. Jeder Verkauf führt sonst leicht zu Preisschiebungen.

Verf. schlug auch die halbjährliche sanitätspolizeiliche Besichtigung der europäischen Haushaltungen durch den Regierungsarzt, begleitet von der Sanitätskolonne vor und zwar für die Höhe der Regenzeit und nach derselben.

Unablässig müssen in den M.-Gegenden die Ärzte dahin zu wirken streben, daß ihnen auf die Maßnahmen der Verwaltung, soweit hygienische Interessen in Frage kommen, der gebührende Einfluß eingeräumt wird, wie das am Panamakanal erzwungen ist.

Ebenso wie der Marinearzt hinzugezogen wird bei der Erbauung eines Kriegsschiffes, um die hygienischen Interessen der später das Schiff bewohnenden Mannschaften zu vertreten, muß auch der Tropenarzt um sein Gutachten bei Bauten und sonstigen Anlagen, bei denen irgendwie hygienische Interessen in Frage kommen, ersucht werden.

Dringend ist auch die Schaffung von Geburts- und Sterbelisten in jedem M.-Orte, auch für die Eingeborenen, zu fordern, da nur auf diese Weise ein Überblick über die Notwendigkeit und den Erfolg sanitärer Maßnahmen gegen die M. usw. gewonnen werden kann.

Einen Überblick über die moderne Malariabekämpfung geben auch die Annual Reports des International Health Board, Rockefeller Foundation. Die amerikanischen Behörden legen größten Wert auf die Zusammenarbeit der einzelnen Gesundheitsbehörden und auf die öffentliche Aufklärung. In Jahre 1922 waren in 8 Staaten bereits vollbeschäftigte Revisoren, unterstützt von technisch ausgebildetem Personal, tätig. In Mount Louisiana wurde durch das Büro für Entomologie (Departement of Agriculture) und durch den International Health Board eine Forschungsstätte über Menge, Verbreitung und natürliche Infektion der An. geschaffen, ferner über die Brutbedingungen, über die Bekämpfung durch Fische, über den Moskitoschutz, sowie über die Ernährung der An., ob durch Menschen oder durch Tiere.

Malaria und Betriebsunfall.

In diesem Zusammenhange sei noch erwähnt, daß in Deutschland auf Grund gemachter Entscheidungen (Ärztliche Sachverständigenzeitung, 15. Juli 1916) der Stich eines die M. übertragenden An., den ein von seinem Arbeitgeber im Betriebsinteresse ins Ausland entsandter versicherungspflichtiger Arbeiter erhält, ein Betriebsunfall ist, gleichgültig, ob der Verletzte den Stich während der Betriebsarbeit oder außerhalb dieser empfängt.

Wegen der Beziehungen der M. zur sozialen und privaten Versicherung sei besonders auf LOSSEN (1918) verwiesen.

Anzeigepflicht.

In New York ist, wie in Italien und Argentinien (1907) auch die Anzeigepflicht für Neuerkrankungen der M. eingeführt. Auch in Wilhelmshaven und Oldenburg (Deutschland) besteht die Anzeigepflicht infolge der Bemühungen MÜHLEN's. So segensreich eine derartige Maßnahme wirken kann für assanierte Orte, die alle klimatischen und tellurischen Entwicklungsbedingungen für M. aufweisen, falls alte Malariker dorthin gelangen, so schwierig wäre sie in ausgesprochenen M.-Orten durchzuführen, wenn es sich um eine fluktierende Bevölkerung handelt, deren wirksame Blutkontrolle so sehr erschwert sein kann. In solchem Falle sehe man, um nicht halbe Maßnahmen zu erzwingen, vorläufig lieber noch von der Anzeigepflicht ab.

Vorbereitende Tätigkeit bei der Malariabekämpfung und Organisation.

Gerade bei der M.-Bekämpfung ist die Aufstellung und Innehaltung eines bestimmten Arbeitsplanes notwendig, da anderenfalls unnütz eine Fülle von Zeit, Mühe und Geld verschwendet wird.

Der Kampf gegen Waldmücken wird ein anderer sein wie der gegen Hausmücken oder solche, deren Eier und Larven in fließendem, klarem Wasser gedeihen bzw. in kleinen schmutzigen Tümpeln, wird ein anderer sein in den Tropen als in der Heimat. Vgl. Abschnitt über Mücken und Epidemiologie. Wir müssen daher, um eine Kombination aller einzelnen Methoden der Prophylaxe zu ermöglichen, auch eine allgemeine Vorarbeit beginnen, wie sie z. B. die Gebr. SERGENT in Algier in mustergültiger Weise begonnen haben und müssen uns dabei, wie es schon in deutschen Kolonien vor Ausbruch des Weltkrieges geschehen war, der Hilfe von Entomologen versichern.

Wir haben also festzustellen,

1. ob überhaupt und welche Form der M. vorkommt, und welche Plätze in der Gegend m.-frei sind, durch Feststellung

a) des Milzindex,

b) des Parasitenindex.

2. ob epi- oder endemische M. und hoch- bzw. schwachendemische M. herrscht oder nicht, durch Wiederholung der Untersuchung 1 ad a und b in den einzelnen Jahreszeiten.

3. welche Anophelesart die etwa vorhandene M. überträgt und welche nicht, und welches die biologischen Daseinsbedingungen der betreffenden Arten sind. Vgl. SWELLENGREBEL (1916).

4. Falls möglich, auch Feststellung des Sporozoitenindex in den einzelnen Jahreszeiten,

5. der Regentage und -menge in den einzelnen Jahreszeiten, der relativen Feuchtigkeit und der Durchschnittstemperatur der einzelnen Monate, der Maximal- und Minimaltemperatur, der Winde, Bewölkung, des Grundwasserstandes und -stromes und der Bodenverhältnisse. Richtig gemessene Regenmengen sind namentlich für Tropengegenden von größter Bedeutung.

6. der sonstigen hygienischen Bedingungen der betr. Bevölkerung hinsichtlich Wohnung, Unterkunft, Verpflegung, Kleidung, allgemeine Morbidität und Mortalität.

Dann erst prüfen wir an Hand der früheren Darlegungen, welche Methode der Prophylaxe endgültig allein oder kombiniert miteinander einzuschlagen ist.

Bis dahin wird man die Ch.-Prophylaxe bevorzugen können.

Die ungeheure Bedeutung dieses systematischen Vorgehens wird aus einer kurzen Berechnung BENTLEY's klar. Dieser bewies, daß, wenn man z. B. in Bombay alle Mücken auszurotten versuchen wollte, dies, je nach der Ausdehnung 2—5 Mill. Rupien im Jahr erfordern würde, bei Maßnahmen gegen die M.-Überträger allein nicht mehr als 100000, und wenn man sich auf die Orte der schlimmsten M. beschränken wollte, 50000 jährlich.

Wir erinnern uns auch der völligen Unschädlichkeit des am Panamakanal meist verbreiteten, auch in Baumstümpfen brütenden *An. malefactor* und des *An. rossi* in Ostindien.

Die Methoden werden natürlich auch sehr von der Finanzlage einer Gegend abhängen und auch von der Berücksichtigung aller sozialen und geographischen Verhältnisse. Wenn eine Dränierung z. B. 200000 M. kosten würde, die betreffende Gegend aber nur 100000 M. aufbringen kann, wird man natürlich zur allgemeinen Chininisierung der Bevölkerung und zum Mückenschutz greifen müssen.

Eine etwaige allgemeine Ch.-Prophylaxe wird man wieder von dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Fluktuation der Bevölkerung, ferner von ihrer hygienischen Disziplin usw. abhängig machen müssen. Hier darf der Arzt kein schematischer Handwerker, hier muß er scharfblickender Künstler und Forscher sein.

Ist man sich über den einzuschlagenden Weg klar, muß man durch Organisation und Zentralisation des Vorgehens, ferner durch Bereitstellung genügender Gelder, den Erfolg sich zu sichern suchen. (Vgl. Le Prince (1921) in Nord Karolina U. S. und Balfour in Vol. I der Monographie von Byam und Archibald (1923).)

In Italien wurde ein Malariagebiet unter Mitwirkung des Roten Kreuzes je nach Ausdehnung und Dichte der Bevölkerung in mehrere M.-Stationen eingeteilt und je einem Arzt mit ein oder mehreren Sanitätsgehilfen zugewiesen, der die Bevölkerung täglich aufzusuchen, die M.-Kranken zu behandeln, Pa.-Träger zu ermitteln hat und auch das Ch. verabfolgt.

Auch Malaria-Ambulatorien wurden eingerichtet.

In Bulgarien und in Griechenland (Cardamatis, Savas) ist eine ähnliche Organisation geschaffen worden. Vgl. betr. Bulgarien Mollow (1920). Es handelt sich um eine sehr durchdachte Organisation, die einem erfahrenen Generalinspekteur untersteht. Ihm ist ein Zoologe und Ingenieur beigegeben. Vgl. betr. Spanien bei Pittaluga (1920/21) und betr. Jugoslavien bei Titel „Jugoslavien" (1921). Großzügig ist auch die Organisation in Ostindien (vgl. Transactions of the Committee for the study of Malaria in India, edited by James, Christophers und Kendrick). Dort wurde ein Zentral-Malariabüro in Kasauli errichtet, das das von den einzelnen Provinzkomitees eingehende Material wissenschaftlich zu bearbeiten hat. Nur so kann durch Kritik und Vergleich für jede Malariagegend die beste Kampfmethode gefunden werden.

Auch in den deutschen Kolonien war bei Ausbruch des Weltkrieges mehr und mehr eine solche Zentralisierung und Organisierung des Kampfes, unter Vereinigung aller der erwähnten Methoden, schon im Gange. Der Preis ist ein schöner. Ist doch die Prophylaxe der M. zum recht großen Teil gleichbedeutend mit der Hygiene in den M.-Ländern.

Vgl. hier auch das bewunderungswürdige Wirken des International Health Board der Rockefeller Foundation, der seit 1916 seine besondere Aufmerksamkeit auf die Bekämpfung der Malaria in kleinen Städten und ländlichen Distrikten geworfen hat, und spezielle Untersuchungen in den Vereinigten Staaten, in Brasilien, Nicaragua, Palästina, Philippinen-Inseln, Salvador und Porto Rico ausführen ließ. Auch den Film verwandte er mit Recht für die Belehrung der Bevölkerung. 1923 erstreckte sich das Programm bereits auf 66 ländliche Distrikte und 82 Städte in 12 Staaten der U. S. **(Vgl. Rockefeller Founundation 1924, Review for 1923.)**

Prophylaxe des einzelnen bzw. bestimmter Bevölkerungsgruppen

(Soldaten, Seeleute, Gefangene).

Kann es sich aus äußeren Gründen nicht sowohl um die Bekämpfung der M. im großen handeln, und hat sich nur der einzelne Europäer zu schützen, so ergibt sich aus dem Vorhergehenden sein Verhalten ganz von selbst. Wer nur vorübergehend sich in Gegenden mit schwerer M. begibt, wird

1. Ch. prophylaktisch nehmen nach einer der erwähnten Methoden,
2. nicht in oder in der Nähe von Eingeborenenhütten übernachten, überhaupt eine möglichste Trennung von den Eingeborenen erstreben,
3. einen kräftigen Schutz gegen die Mücken erzielen, besonders durch ständige Mitnahme eines sorgfältig instand gehaltenen und praktisch brauchbar gehaltenen Netzes,
4. durch Mäßigkeit, Schutz gegen Sonne und Regen und sonstiges vernünftiges Verhalten seine Widerstandskraft gegen die M. nicht schwächen.

Prophylaxe an Bord der Kriegsschiffe. (Betr. nähere Lit. vgl. Bentmann (1914).)

Man wird auch die Prophylaxe an Bord der Schiffe individualisierend gestalten müssen, je nachdem das betreffende Schiff sich in einer schwach oder stark, bzw. mit epidemischer oder endemischer M. verseuchten Gegend aufhält. Ist der M.-Index

an Land ein geringer, wird man unter Umständen nur die einzelnen in Zugang kommenden Fälle mit Ch. behandeln, während man die Mannschaften selbst durch Belehrung und durch Ankern, möglichst vom Ufer entfernt (1000 m), vor etwaiger Infektion bewahrt. Man braucht dann nur den an Land Gehenden Ch. prophylaktisch zu geben.

Auf einem Dampfer des Amazonenstromes wurde bereits völlige Mückensicherung bis auf die Maschinen und auf die Kombüsen durchgeführt. Dort sind auch die Niedergänge durch Drahtgazeschutz geschützt. Selbst nur eine teilweise Mückensicherung der anderen Dampfer auf dem Amazonenstrom hat bei den Angestellten die M.-Erkrankungen außerordentlich vermindert.

Ich selbst sah 2 ♀ An. *costalis* an Bord eines Dampfers noch 6 Tage nach Verlassen der afrikanischen Küste, HOLMEN und COURT (1918) noch nach 30 Tagen.

Jedenfalls wird ein persönlicher Mückenschutz für die Masse der Besatzung in einer M.-Gegend, wenn nahe am Ufer geankert werden muß, nicht leicht sein.

Man kann die an Bord eines Kriegsschiffes in einer Gegend mit endemischer oder zur Epidemiezeit mit epidemischer M. vorzunehmenden Maßnahmen folgendermaßen zusammenfassen:

1. Ankerplatz möglichst weit vom Lande entfernt, möglichst 1—1½ Seemeilen.
2. Beurlaubung der Leute nur am Tage, Verbot des Betretens der Eingeborenenhäuser und Verabfolgung von 1 g Ch. am Urlaubstage unter Umständen in refracta dosis, an bei Nacht Beurlaubte, wenn sie zurückkehren.
3. Verbot des Anlegens bedeckter Eingeborenenboote, um das Einschleppen von An. zu verhüten. (Auch Abspülen von von Land mitgebrachtem Gemüse mit Wasser.)
4. Schließen der Fenster und Türen an der Schiffsseite, wo Kohlenprähme oder Wasserfahrzeuge anlegen.
5. Häufige Belehrung über die Stechmücken und die M.
6. Einsetzen von Draht- oder Baumwollengeflecht in alle Seitenfenster, Oberlichter und Niedergänge, wenn das Schiff näher an Land anlegt.
7. In der Nähe des Landes Brennen von möglichst wenig Lichtern.
8. Verabfolgung von hohen Schuhen und Nackenschleiern an die Wachen an Deck.
9. Verabfolgung von Mückennetzen an an Land ausgesetzte Leute.
10. Blutkontrolle und Behandlung etwa chronisch infizierter Eingeborener, falls zur Besatzung gehörig.
11. Allgemeine Ch.-Prophylaxe der Besatzung Mi. und So. oder Sonntags 1 g (vgl. Ch.-Prophylaxe) und Fortsetzung derselben noch bis 2 Monate nach Verlassen der betr. Gegend.

Form der Chininprophylaxe an Bord von Kriegsschiffen.

Vgl. die früheren Ausführungen. Die 2tägige Grammprophylaxe ist an Bord zweifellos endgültig als unbrauchbar von den meisten aufgegeben, da die Ch.-Beschwerden am 2. Tage zu stark sind.

GAUDIOSO und CAVALLINI hatte im Jahre 1909/10 bei 3monatigem Aufenthalt in Daressalam, 1 Monat in Mombassa, bei Anwendung der CELLI'schen Prophylaxe unter 150 Personen der Schiffsmannschaft nur 4 Fälle von Malaria, obgleich die Matrosen auf Deck schliefen. Zu gleicher Zeit wurden auf den deutschen Kreuzern „Seeadler" und „Sperber" in Daressalam 50% Malariafälle beobachtet bei Anwendung der R. KOCH'schen Prophylaxe, 2 g Chinin in der Woche an zwei Tagen.

Auch BENTMANN beobachtete bei Anwendung meiner Chininprophylaxe mindestens nicht schlechtere Resultate als bei der Anwendung der Doppel-Grammprophylaxe. ENGELLAND gab bei besonderer M.-Gefahr an Bord Ch. alle 3, sonst ebenfalls nach meinem Vorschlage alle 4 Tage in Dosen von 1 g vor dem Schlafengehen. Leute, die von 12—4 nachts auf Posten stehen mußten,

erhielten ½ g in der Nachtzeit und dieselbe Dosis am anderen Morgen. Leute, die auch diese Prophylaxe nicht vertragen konnten, bekamen alle 2 Tage 0,5 g. Klagen traten dann nicht mehr auf.

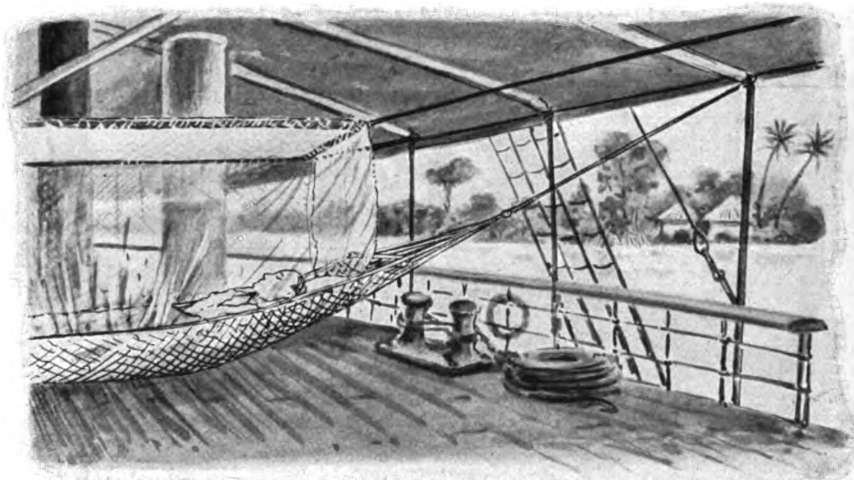
Ich persönlich möchte gerade für die Marine meine Prophylaxe (Mi. und So. je 1 g) empfehlen. Falls g-Dosen nicht vertragen, unter Verteilung der 1 g-Dosen auf Dienstag, Mittwoch und Freitag und Sonnabend.

TANGE hat, wohl ohne Kenntnis meiner früheren Untersuchungen, meinen Vorschlag wiederholt, die M. während der primären Latenzperiode (Inkubation) durch Blutuntersuchung festzustellen und systematisch zu heilen.

Bequemer ist und bleibt natürlich die allgemeine Prophylaxe aller.

Durch die immer systematischer durchgeführte Ch.-Prophylaxe war in der Deutschen Marine die Zahl der M.-Fälle jedenfalls immer mehr zurückgegangen. (Vgl. die Sanitätsberichte der Deutschen Marine.)

Fig. 137.



Netz über einer Hängematte (nach R. PÖCH).

MORRIS, der trotz kombinierter Prophylaxe (Ch. + Mückenschutz) infolge zahlreicher Infektionsmöglichkeiten an Bord 2 M.-Epidemien erlebte, sah unter den Offizieren auch nur 1 M.-Fall, da diese die Prophylaxe strenger durchführten.

In der Handelsmarine

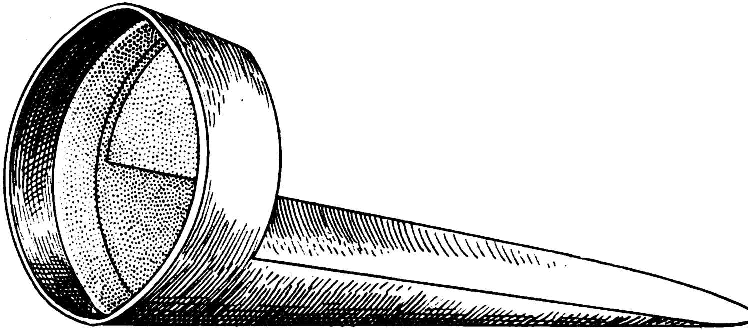
liegen die Verhältnisse schwieriger, da der Handelsverkehr die Schiffe oft zwingt, meist in viel größerer Nähe des Landes zu ankern, und oft keine Ärzte an Bord sind. Wünschenswert wäre daher, die möglichst häufige Anstellung von Schiffsärzten an Bord der Handelsdampfer.

Die außerordentlich ungünstigen Folgen, welche manche Schiffe z. B. bei Fahrten auf dem Kongo durch das Außerachtlassen dieser Maßnahmen erlitten, sind bekannt. Es kam vor, daß über 50 % der Mannschaft an schwerster M. auf diese Weise erkrankten.

Verf. behandelte 1899 die Besatzung eines englischen Dampfers, der, von den Ölflüssen (Kalabargebiet in Westafrika) kommend, mit Mühe und Not den Hafen von Kamerun erreichte, da fast die ganze Mannschaft und der größte Teil der Offiziere an den allerschwersten zerebralen Formen der pernizösen M. erkrankt war. Das Schiff hatte wochenlang in der Nähe von Negerdörfern zur Löschung der Ladung gelegen.

Für die deutschen Handelsschiffe, die ohne Arzt nach M.-Gegenden fahren, sind daher auf Anregung NOCHT's strengere Bestimmungen betr. Mitnahme Chinins, schriftliche Anweisung der Kapitäne über M.-Prophylaxe und Behandlung erlassen worden.

Fig. 138.



Ventilator mit eingesetztem Mückennetz (nach R. PÖCH).

Leider zeigen gerade die jungen Seeleute der Handelsmarine oft einen geradezu sträflichen Leichtsinn gegenüber den Gefahren des tropischen Klimas.

Malariaprophylaxe und Eisenbahnen.

Eine bemerkenswerte Übersicht über die Prophylaxe der Eisenbahnen und die besonders beim Eisenbahndienst in Frage kommenden Maßnahmen findet man in „Norme e criteri per la profilassi e cura antimalarica adottati dalle Ferrovie dello Stato“, Roma 1910. (Vgl. auch HENAO, M., (1916) der in Columbia beim Bahnbau auch die kombinierte Prophylaxe anwandte.)

Malariaprophylaxe bei Expeditionen.

Für Expeditionen wird man möglichst kräftige Leute, die vor allem frei von Ch.-Idiosynkrasie sein müssen, auswählen, den Aufenthalt in M.-Gegenden möglichst kurz zu gestalten suchen und das Lager möglichst entfernt von den Eingeborenen aufschlagen lassen, unter Vermeidung der Benutzung von Eingeborenenhütten. Sodann wird man die Widerstandskraft der Expeditionsmitglieder zu erhalten suchen durch entsprechenden Schutz gegen die Sonne (Tropenhelme), die Knöchel schützen durch Gamaschen, bzw. leichte Moskito-Stiefel, die Hände durch Handschuhe, Nacken durch Mückenschleier und eine individualisierende Ch.-Prophylaxe durchführen.

Anstrengende Expeditionen brauchen durchaus nicht gleich zum Ausbruch von Malaria zu führen. Im Gegenteil ist der Ausbruch der Anfälle meist erst zu beobachten, wenn die körperliche und geistige Anstrengung nachläßt. Schon vor den diesbezüglichen Erfahrungen HAUER's im ostafrikanischen Feldzuge war Ähnliches schon von ZIEMANN in Afrika und auch an den verschiedensten Fronten im Weltkriege beobachtet worden. Vgl. auch M. MAYER (1919).

Selbstverständlich muß man nach Möglichkeit die m.-arme Jahreszeit auswählen.

Malariaprophylaxe und der Krieg. (Allgemeines.)

Bekannt sind die glänzenden Erfolge im Ashantikriege der Engländer im Jahre 1895, bei der die 3000 Mann starken Expeditionstruppen im März, dem dort gesundesten Monat, ausgeschifft wurden, und sofort auf vorher gebauten Wegen ins Innere aufbrachen, unter Benutzung geeigneter Unterkunftsstätten usw. Der Krieg heißt daher auch „the doctors war“.

Andererseits müssen uns die schrecklichen Verluste der Franzosen bei der Eroberung Madagaskars, beim Bau der Panama- und Kongobahn eine Lehre sein in der Sorge für Verpflegung, gutes Wasser, mückensichere Unterkunft, Beseitigen der An.-Brutstätten usw.

Gerade der letzte Weltkrieg zeigte wieder die Richtigkeit der früheren Erfahrung, daß direkt und indirekt durch Kriege der M. wieder neue Nahrung geboten wird. Durch notgedrungenes Nachlassen in der Prophylaxe infolge Einberufung der besten Arbeitskräfte zum Kriegsdienst, nimmt die Zahl der Pa.-Träger und der M. übertragenden An. leicht wieder zu. Der Ackerbau und damit die Ernährung und Widerstandskraft der Bevölkerung leidet, und die Folge ist Zunahme der Häufigkeit und Schwere der M., wie das z. B. die Franzosen in Algier nach SOULIÉ (l. c.) erlebten. Andererseits kann auch im eigentlichen Kriegsgebiet durch Zusammenströmen vieler Pa.-Träger aus allen möglichen M.-Ländern der Erde der Boden für schwere und bösartige Epidemien geschaffen werden, wenn die betr. Gegend schon von früher her durch M. verseucht war, und sich reichlich An. und Tümpel dort finden. Wir erlebten solche Fälle im Weltkriege z.B. in Mazedonien, in Albanien, im Taurus und Amanus-Gebirge und im Libanon. Treten nun noch Anstrengungen, Entbehrungen und Durchnässungen hinzu, kommt es zu Zuständen, wie sie GRALL (1917), LAVERAN (1916), NICLOT (1917) und Andere bei der französischen Orientarmee in der Gegend von Saloniki schilderten. (Vgl. bez. der epidemiologischen Erfahrungen daselbst A. DELILLE, G. PAISSEAU und H. LÉMAIRE (1917)).

Ganz besonders schien im Weltkriege die M. zu Darmkatarrhen zu disponieren, weswegen prophylaktisch für Schutz des Leibes zu sorgen ist. Vgl. auch WALTERHÖFER und ROCCAVILLA (1920), der außer Darmblutungen auch Störungen des kardiovaskulären Apparates beobachtete, ferner PHEAR (1920).

In einem modernen Kriege wird man daher die früher erwähnten Grundsätze sinngemäß anwenden, wenn es sich um einen Stellungskrieg in einer M.-Gegend handelt. Man kann dann sehr wohl zur kombinierten Bekämpfung der M. schreiten, Kampf und Schutz gegen die Mücken + Ch.-Prophylaxe.

Z. B. ist in Elsaß-Lothringen in der Gegend meiner Armeeabteilung schon im Frühjahr 1915, also noch während des großen Weltkrieges, der Kampf gegen die Mücken eröffnet und eine Konzentrierung der M.-Kranken behufs radikaler Nachbehandlung bewirkt worden.

Handelt es sich um einen Bewegungskrieg, wo der Arzt der Kampftruppe zu folgen hat, wo also keine Zeit zur Mückenbekämpfung ist, kann im allgemeinen in erster Linie **nur** eine Ch.-Prophylaxe in Frage kommen, und zwar eine solche, die die Kampftruppe wegen der Einwirkungen des Ch., vgl. weiter unten, nicht belästigt. In diesem Falle würde ich aus den schon früher erwähnten Gründen nur eine tägliche **oder** meine (für den Bewegungskrieg etwas abgeänderte) Methode empfehlen. Das heißt, man gebe, je nachdem in der betr. Armee Tabletten von 0,2, 0,25 oder 0,3 g üblich sind, täglich morgens und abends je 0,2 g Ch. oder jeden Dienstag und Mittwoch sowie Freitag und Sonnabend (bzw. Sonnabend und Sonntag) je 0,6 (10 a. m. und 4 p. m. je 0,3), in besonders gefährderter Gegend sogar die doppelten Dosen. In einer M.-Gegend müßte man außerdem weitgehenden Mückenschutz und Belehrung der Mannschaften fordern, ferner Räuchermittel, um Häuser schnell ausräuchern und schnell für Belegung durch Truppen sorgen zu können. (Ch.-Einnahme stets unter militärischer Aufsicht.)

Für die Ch.-Prophylaxe im besonderen ist im Kriege von ganz besonderer Bedeutung, daß die ersten Erkrankungen eine energische Behandlung und Nachbehandlung erfahren, da sonst mit tödlicher Sicherheit Rezidive eintreten. Während des Weltkrieges ist scheinbar, namentlich bei Perniziosa-Neuerkrankungen, Ch. z. T. in zu geringer Dosis gegeben worden, sehr häufig anfangs bei Franzosen und Engländern, anfangs sicher auch vielfach bei Deutschen. 1 g Ch. genügt eben längst nicht bei Perniziosa-N. Ich erinnere dringend an meinen Vorschlag, prinzipiell bei jeder Perniziosa-Neuerkrankung 2 g Ch. pro Tag, min-

destens die ersten Tage, zu geben, bei Erbrechen und Durchfall intramuskulär. Gerade im Kriege, bei Truppen, die außerordentliche Strapazen und Entbehrungen durchgemacht haben, wo also die natürlichen Schutzkräfte des Organismus vermindert sind, ist die erste Behandlung und Nachbehandlung von entscheidender Bedeutung. Dann werden auch mehr und mehr die Klagen über das teilweise Versagen des Ch., wie sie mehrfach laut geworden sind, nach und nach verstummen. Nur erinnere man sich, was schon früher gesagt ist, daß **man nicht von Ch. erwarten darf, was man nicht erwarten kann,** nämlich eine absolut sicher Panazee gegen jede Neuerkrankung, jedes Rezidiv, namentlich bei abgehetzten Truppen, deren Immunkräfte gelitten. Das kann das Ch. nicht leisten, mit einiger Sicherheit nur die Kombination aller Methoden. Dem aber wird oft genug die harte Notwendigkeit des Krieges gegenüberstehen. Wie unendlich viel trotzdem zu erreichen ist, haben wir im Abschnitt „Prophylaxe" gesehen, deren Lehren sinngemäß und individualisierend der jeweiligen Kriegslage nur angepaßt zu werden brauchen. Hält man sich streng an die Vorschriften im Abschnitt „Therapie" auch bei Neuerkrankungen, können die Kranken gleich hinter den vorderen Linien sehr wohl während der ersten 3 Tage in Ortskrankenstuben oder Feldlazaretten behandelt werden, wenn nicht Gefechte sofortige Evakuierung bedingen. Dann empfiehlt es sich, Geschwächte und Pa.-Träger behufs gründlicher Ausheilung und Nachbehandlung besonderen Lazaretten im Etappengebiet zu überweisen und zwar Ärzten, die mit der Blutuntersuchung und M.-Behandlung völlig vertraut sind. Die Gametenträger sind dort, falls An. vorhanden, mückensicher unterzubringen, falls übertragende An. bei genügender Temp. vorhanden, während der Rest zur Front zurückkehrt. Dalrymple (1919) sorgte in den Erholungsheimen für beste Verpflegung und vorsichtig steigendes Training bei gleichzeitiger Ch.-Prophylaxe.

Klinisch sei in diesem Zusammenhange noch besonders auf die schweren nervösen, oft bleibenden Störungen bei chronisch m.-kranken Kriegsteilnehmern verwiesen, die sich in Gedächtnisschwäche, mangelnder Konzentrationsfähigkeit, Apathie äußerten. (Vgl. Hamilton [1921], Neukirch [1921]. Ich selber sah eine ganze Reihe solcher Fälle, die fast alle aus Mazedonien stammten und anfangs zu schwach behandelt waren (vgl. Rieux [1922]) und den Abschnitt „Chron. Malaria". Solche Fälle beschäftigen dann jahrelang die Versorgungsbehörden, oft zu unrecht, nicht selten ganz mit Recht. Tatsache ist, daß bis 1922 viele Tausende m.-kranke Kriegsteilnehmer wegen unrichtiger Diagnose falsch behandelt wurden. Der Standpunkt Garin's (1923), der nach dem Ende des 2. Jahres nach Rückkehr aus Afrika keine Pa. mehr sah und deshalb alle späteren Invalidenansprüche als unbegründet abweist, ist jedenfalls nicht haltbar (vgl. Rezidive nach langen Intervallen).

Spezielles über Malariaprophylaxe im Weltkriege.

(Vgl. Literatur hinter Literatur über Prophylaxe.)

Aus der ungeheuren Literatur seien hier nur einige wenige der wichtigeren Arbeiten hervorgehoben. Aus allen Erfahrungen geht hervor, daß Erfolge schließlich fast immer erzielt werden, wenn möglichst nach genau aufgestelltem Plane und nach vorhergehenden epidemiologischen Feststellungen über Verbreitung der M. und der übertragenden An. in einer Gegend eine Kombination aller Methoden erfolgte, wenn rechtzeitig der Kampf begann (nicht nur auf dem Papier) und die betr. Hygieniker Unterstützung bei den Truppenführern, Truppen und Eingeborenen fanden und vor allem bei den leitenden Truppenärzten.

Es wird von Fällen berichtet, wo letztere dem Hygieniker statt Unterstützung lächerliche Eifersucht entgegenbrachten. Ein direkt bewunderungswürdiges Beispiel einer energischen und organisatorisch wohldurchdachten M.-Bekämpfung unter Kombination aller bisher überhaupt beschriebenen Methoden wurde von dem englisch-ägyptischen Expeditionskorps 1918 gegeben.

(Vgl. unter „Palestine" 1919). Die betr. Leiter der Malariaasanierung waren in der glücklichen Lage, tatsächlich alle verfügbaren Kräfte verfügbar zu machen. Deutscherseits mußten viele Rücksichten auf die einheimische Bevölkerung in der Türkei genommen werden. (Bei den türkischen Ärzten habe ich selber fast immer weitgehendste Unterstützung gefunden, ganz besonders bei den türkischen Chefärzten.) Die Einrichtung diagnostischer Stationen erwies sich als besonders nützlich. (Vgl. hierzu auch MANSON BAHR [1920].)

Chinin-Prophylaxe.

Wenn diese im Weltkriege nicht überall günstig wirkte, lag das vielfach an der nicht genügenden Kontrolle, an Ch.-Mangel, bzw. an dem Fehlen von Immunkräften bei völlig ausgepumpten Truppen (z. B. bei dem Rückzuge der deutschen Truppen in Palästina). Bei den Etappentruppen, in Mamuré am Fuße des Taurus-Gebirges, funktionierte die Ch.-Prophylaxe unter der tatkräftigen Aufsicht eines erfahrenen Tropenarztes geradezu glänzend.

Deutsche Richtlinien der Ch.-Prophylaxe im Kriege.

Die Frontsoldaten erhielten täglich Ch. 0,3, die in der Etappe befindlichen Truppen nach der Vorschrift von ZIEMANN 2mal wöchentlich, und zwar Mittwochs und Sonnabends oder Sonntags) 1,2 g, bei besonders starker Infektionsgefahr wurde die Ch.-Dosis stellenweise sogar noch erhöht, bei der ZIEMANN'schen Methode morgens und abends je 2 Tabl. zu 0,3 g. Die Ch.-Prophylaxe mußte bis mindestens 8 Wochen nach dem Verlassen der M.-Gegend fortgesetzt werden. während des Fiebers sollte Ch. in Mengen von 1,2 g prodie und in Einzelgaben von 0,3 g in 2stündigen Pausen bis zum Fieberabfall und dann noch 5 Tage nach dem letzten Fiebertage weitergegeben werden. Hierauf 4tägige Pause, 3 Tage Ch. und dies 5—6 Wochen lang fortsetzen. Bei schwerer M. bzw. Perniziosa, sollte Ch. bis zu 2,0 g gegeben werden, auch intramuskulär, bei lebensgefährlichen Gehirnerscheinungen auch intravenös.

Zum Schluß sei noch erwähnt, daß FÜLLEBORN in Mazedonien bei denen, die trotz 0,3 g Ch. täglich erkrankten, nach gründlicher Behandlung, meine und CELLI's Prophylaxe kombinierte (tgl. 0,3, jeden 4. Tag 0,9).

In Albanien war nach EUGLING (l. c.) bei den österreichischen Truppen Ch.-Prophylaxe mit tägl. à 0,25 ohne Wirkung, selbst mit 0,5 g gegenüber der Perniziosa, in Rumänien bei deutschen Truppen nach KESTNER (1919) ebenso eine tägliche Prophylaxe mit 0,3 g. Das war nach unseren früheren Ausführungen (Abschn. „Tgl. Ch.-Prophylaxe") vorauszusehen. Nach MACDONALD (1921) erwies sich Ch.-Prophylaxe bei englischen Truppen auch in Deutsch-Ost-Afrika als unwirksam, (bei den deutschen Truppen durchaus nicht).

Bezüglich der englischen Methoden der M.-Nachbehandlung und Prophylaxe sei besonders auf „War Office Observations on Malaria". London 1919, spez. R. ROSS (1919) und GARDINER (1919) verwiesen, ferner MACPHERSON, LEISHMAN u. CUMMINS (1923), betr. der Engl. Marine auf BASSET-SMITH (1923).

Unter Wegfall früherer Richtlinien vom April 1917 gab das englische Kriegsministerium folgende Richtlinien heraus: Jeder Fall von M. erhält Ch. intramuskulär oder per os, vorzugsweise Ch. sulfuricum, und zwar entweder in einer Menge von 10 grains tgl. an 6 Tagen in der Woche oder 15 grains tgl. an 4 Tagen in der Woche oder 20 grains tgl. 3mal in der Woche oder 30 grains tgl. an 2 Tagen in der Woche, bis er wenigstens 60 Tage fieberfrei gewesen ist. Es wurden also durchschnittlich 60 grains Ch. in der Woche gegeben (vgl. auch GILL [1917]).

Eine Zusammenstellung der französischen M.-Kriegserfahrungen in Mazedonien findet sich bei PAISSEAU (1919).

Als prophylaktische Ch.-Dose wurde tgl. 0,4 g nach den Gebr. SERGENT am besten befunden. Indes zeigte sich nach DESPOUYS (1920) in Mazedonien bei immer erneuter Infektionsgefahr Ch.-Prophylaxe unwirksam. Wie sehr Ch.-Kontrolle des Urins nötig war, bewies SERGENT (1917), nach welchem im Juni 1917 bei Beginn der Prophylax die Urinproben in 5%, am Ende des Jahres in 80%, bei einzelnen Korps sogar in 100% positiv waren.

Betr. der organisatorischen Tätigkeit der Gebrüder Sergent und anderer Franzosen, wie Martin, Bussière usw., auf dem Balkan verweise ich besonders auf Bull. soc. path. exot. 1918, S. 456ff.

In der italienischen Armee erhielten nach Schiassi (1922) die Pa.-Träger 6 Tage 1,6 g, 14 Tage täglich 0,8, 2 Monate täglich 0,4 g, ferner Arsen, meistens in Verbindung mit Eisen. Prophylaktisch wurde täglich 0,4 g gegeben und in schwer verseuchten Gegenden im Sommer täglich 0,8 g.

In den ersten 15 Tagen im M.-Gebiet wurden täglich 0,8 g gegeben und die Prophylaxe noch 1 Monat nach Verlassen der Gefahrzone fortgesetzt. Die Truppen erhielten das Ch. täglich mit den Mahlzeiten. Die Behandlung der Kranken fand im M.-Gebiet selber statt. Die Ch.-Prophylaxe selbst begann am 15. März und wurde im Dezember aufgehoben. Während nach Pontano (1920) und Comessati (1919) die Ch.-Prophylaxe im ganzen versagte, erwies sie sich nach F. Rho am Isonzo und Po bei tgl. 0,6—0,8 g doch erfolgreich, 1916 = 97% M.-Zugänge, 1917 = 25%, 1918 = 9%. Vgl. auch Polizzotti (1921).

Mückenbekämpfung im Weltkriege

wurde bei allen Heeren nach den früher dargelegten Grundsätzen meist mit gutem Erfolge geübt,

Z. B. von Mühlens in Bulgarien, speziell vom Februar bis März, wobei auch die Zivilbevölkerung herangezogen wurde. Ziemann suchte auf dem langen, einzigen Etappenwege vom Taurus-Gebirge nach Palästina vor allem die Bahnstrecke und speziell die Bahnstationen, an denen sich viele Pa.-Träger flüchtender Zivilbevölkerung zusammenballten, zu sanieren, mit Hilfe von ständig überwachten Sanitätskolonnen. Scarlie (vgl. unter Mücken) verzichtete bei dieser Methode sogar ganz auf die Ch.-Prophylaxe, ebenso Sewell und Mac Gregor (1920) im südlichen Palästina fast ganz. Vgl. ferner Robertson (1920), der automatische Tropfkannen in An.-Brutplätzen sehr lobte, und Parsons (1919). (Sehr brauchbare Arbeit.) Paraffinöl usw. stand den Engländern in Palästina zur Ölung auch reichlich zur Verfügung (⅓ bis 1 Unze auf den Quadratfuß Oberfläche). Man kann aber nach Christophers große Assanierungswerke nur da lohnend in Angriff nehmen, wo viele Truppen für lange Zeit sich aufhalten, wie z. B. in Basra in Mesopotamien, wo ein Camp für 100000 Mann hergestellt wurde und nach Entfernung des Berieselungssystems der Dattelpalmen die Brutplätze des *An. stephensi* beseitigt wurden.

Mechanischer Schutz im Weltkriege

des einzelnen Soldaten war wohl bei den meisten Heeren, wo irgend die Möglichkeit dazu bestand, vorgeschrieben. Vgl. auch Laveran (1916) Bull. path. exot. Vol. 9, Nr. 2. Indes wurden Moskitokopfschutz, Handschuhe und Moskitonetz entweder gar nicht oder fehlerhaft angewandt, falls überhaupt die Möglichkeit zur Anwendung bestand. Vgl. auch Eugling und Oesterlin (1919).

Unter der Moskitohaube steigt eben leider die relative Feuchtigkeit der Luft außerordentlich schnell an, namentlich bei Windstille und bei schwülem Wetter, was als unerträglich empfunden wurde. Die Moskitonetze wurden oft genug als Kopfunterlagen benutzt. Dagegen konnte ein moskitosicherer Schlafsack als recht wohltuend empfunden werden. Die schnelle Abnutzung der Einzelmoskitonetze war ebenfalls ein Mangel. Einen stabilen Mückenschutz versuchten die Österreicher in Albanien, als ruhige Verhältnisse eingetreten waren, durch Errichtung größerer Holzbaracken zu erzielen, deren Fenster und Türen moskitosicher gemacht waren, denen man schließlich, um das Heraustreten aus der Baracke zu vermeiden, einen seitlichen mückensicheren Anbau als Latrine anfügte. Nachdem auch ein ausreichender Trinkwasservorrat in der Baracke selber sichergestellt war, brauchte dieselbe nachts überhaupt nicht verlassen zu werden.

Daß auch in Erdunterständen an der Front ein Massenschutz möglich ist, hat F. Vecsey (zit. nach Oesterlin) gezeigt. Nach Russ (1921) war aber bei österreichischen Truppen in Italien mechanischer Schutz an der Front nicht durchführbar. Auch die Engländer machten die Erfahrung, daß Moskitonetze, selbst die besten, meist ungeschickt benutzt wurden, so daß ihr Wert zweifelhaft wurde. D'Ormea (1919) versuchte Truppen auch durch Einreibungen von Thymolsalbe zu schützen.

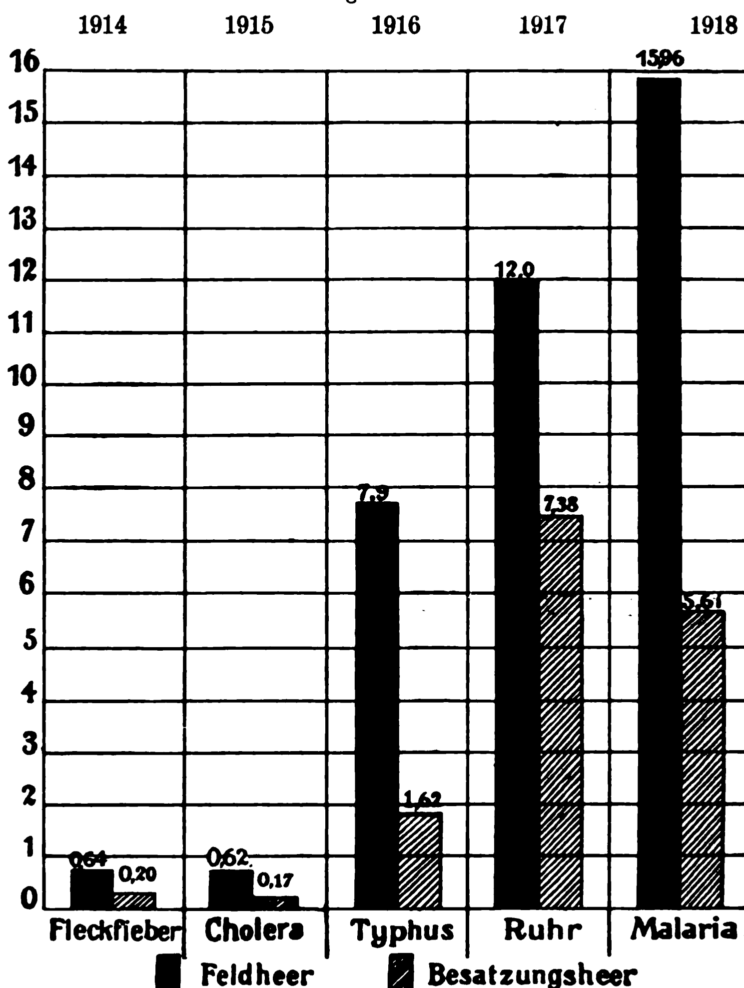
Dieselben sollten einen gewissen Erfolg zeigen und die Wirkung ungefähr 6 h anhalten?? (vgl. unter Prophylaxe). Skepsis über die Brauchbarkeit ist angebracht.

Statistisches über die Malaria im Weltkriege.

Nach W. HOFFMANN (1920) standen im deutschen Heere während des Weltkrieges zwar die Geschlechtskrankheiten an erster Stelle, dann aber folgte die M. und dann erst die übrigen Infektionskrankheiten (vgl. Fig. 139).

Aus der betreffenden Zusammenstellung im Abschnitt „Malaria" sehen wir auch, daß der Ch.-Schutz auf dem Balkan, wenigstens in der Form, wie er meistens geübt wurde, täglich

Fig. 139.



Malaria-Zugänge im Deutschen Heere 1914—1918 in °/₀₀ der Kopfstärke. (Aus SCHJERNING, Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege, Bd. VII: Hygiene, S. 531.

0,3 g Ch., versagte, während in den 4 Kriegsjahren auf dem türkischen Kriegsschauplatze, wo durchschnittlich, jedenfalls nach 1917, Ch. energischer gegeben wurde, zweifellos ein Absinken zu bemerken war. Nach meinen Erfahrungen können wir mit Sicherheit sagen, daß die Ziffern, die über M.-Erkrankungen auf dem Balkan und auf dem türkischen Kriegsschauplatz 1918 vorlagen, zu niedrig waren, da eine große Anzahl von Zugängen erst Monate später, also nach der Beendigung des Krieges sich bemerkbar machte und infolgedessen statistisch gar nicht erfaßt werden konnte.

Durch Tertiana wurde nach EUGLING in Albanien bei österreichischen Truppen bei zunehmen-

der Unterernährung im Herbst 1917 eine Mortalität von 0,7 ‰ im September und 0,8 ‰ im Oktober festgestellt, bei Perniziosa im Herbst sogar eine Mortalität von 5,8 ‰.

Die M.-Morbidität der bulgarischen Soldaten an der mazedonischen Front war nach KONSULOFF bzw. MOLLOW auf ungefähr 400000 zu schätzen.

Nach PHEAR (1920) gab es an der englischen Salonikifront im Jahre 1916—1918 161150 M.-Zugänge in den Hospitälern und zwar 1916 331 ‰, 1917 353 ‰, in allen 3 Jahren zusammen eine Morbidität von 1053 ‰ an Malaria. Die **M.-Mortalität** betrug in den Jahren 1916 2,02 ‰, im Jahre 1917 1,17 ‰, im Jahre 1918 1,69 ‰ und war **nach WENYON (1921) fast 9mal geringer wie bei den Franzosen.** Nach JAMES (1919) sind in England im Jahre 1917 126 und im Jahre 1918 197 an Malaria gestorben. Durch Vermittelung der Heimgekehrten sind vom September 1917 bis November 1919 414 autochthone Fälle entstanden. darunter 75 % bei Kindern unter 15 Jahren.

Schluß.

Wir haben so in dem vorliegenden Abschnitt „Prophylaxe der Malaria" sich Schritt für Schritt ein Gebäude entwickeln sehen, das bei keiner anderen Krankheit seinesgleichen hat, ein Gebäude, dessen Grundsäulen feststehen, und das doch verheißungsvoll noch einen weiteren Ausbau im einzelnen gestattet. Möge es dem menschlichen Geist gelingen, diesen Bau, an dem R. ROSS (1923) ein großer Anteil gebührt, noch immer besser zu gestalten.

Literatur über Prophylaxe.

(Vgl. auch Literatur betr. Epidemiologie, Pathologie, Therapie und Schwarzwasserfieber.)

1910 ACTON, HUGH W., The rationale of quinine prophylaxis. Indian med. gaz. N. 8.
1917 ANTIC, Urobilinogenurie bei Malaria. Militärarzt. Nr. 6.
1915 AMESEDER u. LIPPICH, Über Abschreckungsmittel gegen blutsaugende Insekten. Prager m. W. N. 14.
1923 ALLAN, A. H., The Problem of Malaria in Marines in Haiti. U. S. Nav. med. Bull. V. 18. N. 1.
1910 ANDERSON, I. B., Malaria in India. Jl. of R. Army med. Corps. V. 14. N. 1.
1919 BACOT, A. & TALBOT, G., The Comparative Effectiveness of certain Culicifuges under Laboratory Condition. Parasitology. B. 11. S. 221.
1914 BAETZ, W. G., A Number of Surprises for the Diagnostician as Revealed by the Pathologist. Proc. Med. Assoc. Isthmian Canal Zone. Apr.-Okt. 1914. V. 7. Pt. 1. S. 126.
1915 BAHR, Studies on malaria in Ceylon. Parasitology. V. 7.
1910 BALFOUR, A., Mosquitoes with references to immigration and horse sickness usw. Lancet. 8. I.
1913 Derselbe, A year's anti-malarial work at Khartoum. Jl. trop. med. a. hyg. N. 15.
1921 Derselbe, A Medical and Sanitary Survey of Mauritius: Past, Present and Future. Transact. of the Royal Soc. of trop. Med. and Hyg. V. XV. N. 5 u. 6.
1923 Derselbe, Personal Hygiene and Minor tropical Sanitation. Vol. 1 der Monographie v. BYAM & ARCHIBALD (vgl. Monographien).
1917 BALLIN, Zahlenmäßige Feststellungen der Malariaplasmodien im Blute. D. md. W. N. 23.
1913 BASS, C. C., Eradication of Malaria. Interstate Medical Journ. B. 20. N. 10. Vgl. ferner Therapie.
1905 VON BASSEWITZ, E., Wie schützen wir uns gegen Malaria usw. Arch. f. Sch. u. Trop.-Hyg. 5.
1911 BENTLEY, CH. A., Report of an Investigation into the causes of Malaria in Bombay and the measures necessary for its control. Governm. press.
1913 Derselbe, Quinine Propaganda. Proc. 3 Meeting of the General Malaria Committee Madras.
1914 BENTMANN in „Handbuch der Gesundheitspflege auf Kriegsschiffen". Verl. G. Fischer, Jena.
1917 BIEDL, Studien über Malaria. Wien. klin. Woch. N. 17.
1915 BIGNAMI (Referat i. Il Policlinico, Sez. prat. 9. Mai. F. 19. S. 629.
1924 BINGER, A., Über die heutigen Methoden der Vernichtung der Insekten in Wohnungen, Schiffen und Eisenbahnen. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. B. 28. N. 4.
1888 BINZ, C., Chinin als Prophylaktikum bei Malaria. Berl. klin. Woch. N. 42.
1915 BISCHOPP, F. C., A Point to be considered in utilizing the Duck as a Mosquito Destroyer Amer. Jl. Trop. Dis. a. Prevent. Med. B. 2. N. 12. S. 767.

1912 BISDOM, Einige Bemerkungen über d. Malaria i. indischen Heere i. d. Jahren 1895—1909. Janus. 7/8.

1917 BONNE, C., Hygiene op de Landengte van Panama. Verslag van eeen studiereis naar de Panama-Kanaal-Zône. Met eenige opmerkingen over de muskieten der Kanal-Zône door J. BONNE-WEPSTER. Beilage zur Nederlandsche Staatscourant vom 29. Januar 1917.

1914 BOUFFARD, G., De quelques considérations d'ordre épidémiologique sur le paludisme. Bull. de la Soc. de Path. Exot. T. 7. N. 1. S. 25.

1922 BOYD, Entomological Notes on the incidence of mites on mosquitoes. Jl. R. Army Med. Corps. B. 38. S. 459.

1922 Derselbe, The Botany and Natural History of the Dyke-Land, near Sandwich, Kent, as far they concern Medical Entomology. Jl. Roy. Army. Med. Corps. B. 38. S. 117.

1914 BOYÉ, L., Relations entre la consommation de la quinine et la fréquence de la fièvre bilieuse hémoglobinurique au Tonkin. Ann. d'hyg. et de méd. colon. B. 17. N. 1. S. 68.

1919 VAN BREMEN, M. L., Verdere gegevens betreffende het malaria-vraagstuk Weltevreden en Batavia. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indie. 1919. B. 59. N. 5.

1911 BROWN, CARNEGIE W., The Present Position of the Quinine Prophylaxis of Malaria. Transact. of the Soc. of Trop. Med. and Hyg. B. 4. N. 7. Juni.

1917 BRÜNN, W., Beschleunigte Schizogonie bei Malaria tertiana und dadurch bedingte Umwandlung des Tertianfiebertypus in einen quotidianen. Ztrbl. f. Bakt. u. P. B. 79. H. 2.

1901 V. D. BURG, C. L., Prophylaxis von Malaria in den Tropen. Amsterdam.

1922 BUXTON, P. A., On Fish and Mosquitos in Palestine. Bull. Entom. Res. B. 13. Teil 2. S. 203.

1888 BUWALDA, erw. bei GRÄSER, Einige Beobachtungen über Verhütung des Malariafiebers durch Chinin. Berl. klin. Woch. N. 42.

1922 CABALLERO, A., La Chara Foetida A. Br. y las larvas de Estegomyia, Culex y Anopheles. Mexico. Departemento de Salubridad Publica.

1909 CACACE, E., Malaria ed educazione popolare. Rivista Pedagogica. Anno 2. Fasc. 5.

1904 CARDAMATIS, JEAN P., Instructions pour la Prophylaxie des Fièvres palustres. Bull. Société de Méd. de Gand. S. 21.

1911 Derselbe, Die Sanierung von Neu-Anchialos. Arch. f. Sch.- u. Trop. N. 14.

1911 Derselbe, L'assainissement de la ville d'Athènes. Ebenda. S. 509.

1911 Derselbe, Sanitary measures and malaria epidemics of Athen. Ann. trop. med. parasit. N. 3.

1908 CARTER, H. R., Malarial Fever Work on the Isthmus. Proc. Canal Zone Med. Ass. 1908. S. 102.

1913 Derselbe, Malaria in North Carolina. U. S. Public Health Rep. Dez. V. 28. N. 51.

1914 Derselbe, Quinine Prophylaxis for Malaria. Ebenda. März. Washington.

1915 Derselbe, Memoranda from Malarial Surveys and Demonstration Work. Southern Med. Jl. S.750.

1916 Derselbe, Notes from Field Work. Malaria Survey of Impounded Waters. Ebenda S. 708.

1910 CASAGRANDI, O., La malaria nella provincia di Cagliari nel 1909. Atti d. Soc. p. g. stud. d. malaria. Weitere Literatur siehe CELLI unter Monographien.

1914 CAVALLINI, E., Il metodo italiano di profilasse chininica applicato a bordo in paesi tropicali. Ann. Med. Nav. e Colon. Vol. 2. S. 364.

1913 CELEBRINI, E., Malariabekämpfung im österreichischen Küstenlande. Das österreichische Sanitätswesen. 27. Nov. Bd. 25. N. 48.

1914 CELLI, A., La Malaria in Italia durante il 1912. Ann. d'Igiene Sperimentale. Bd. 24. Nr. 2.

1908 CHAGAS, CARLOS, Beitrag zur Malariaprophylaxe. Ztschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 60. Nr. 2. S. 321.

1903 CHRISTOPHERS, The prevention of malaria in tropical Africa. Thompson Yates Lab. Report. V. 3.

1923 CHRISTOPHERS & HARVEY, Malaria Research and Preventive Measure against Malaria in the Federated Malay States and in the Dutch East Indies. Ind. Jl. Med. Res. Vol. 10. N. 3.

1913 COOLING, L. E., Memorandum over Predaceous Habits of Barbados „Millions" Girardinus poeciloides. MS Report of Public Health.

1923 Derselbe, Mosquito-Larvivorus Fishes in Relation to Mosquito Reduction Work in Australia. Health Melbourne. Vol. 1. N. 4.

1912 CRAIG, Important Factors in the Prophylaxis of the Malarial Fevers. Southern M. J. Nashville and Mobile. 50—57.

1914 Derselbe, The Prophylaxis of Malaria with Special Reference to the Military Service. U. S. Army War Depots, Office of the Surgeon General. Bull. N. 6.

1919 CREMONESE, G., Un'incognita nella profelassi della malaria. Malariologia. Bd. 12. N. 1—3.
1910 DARLING, S. T., Studies in Relation to Malaria, Isthmian Canal Commission, Laboratory of the Board of Health Department of Sanitation, Gov. Printing Office. Washington.
1912 Derselbe, A Mosquito Larvacide-Desinfectant and the Methods of its Standardisation. Americ. Journ. of Publ. Health. Febr.
1916 DEADERICK, W. H. (M. D.) & THOMPSON (LLOYD), The Endemic Diseases of the Southern States. S. 546. Philadelphia & London, W. B. Saunders Co.
1908 DELAMARE, Destruction des mouches et des moustiques par le formol. Arch. med. pharmac. mil. T. 2.
1917 DELILLE, A., PAISSEAU, G. et LEMAIRE, H., Note sur les constatations positives d'hématozoaires au laboratoire de bactériologie de l'armée d'Orient pendant l'année 1916. Bull. soc. path.
1911 DI DINO, Campagna antimalarica nel circondario di Mistretta nel 1910. Malaria e malatt. etc. S. 221.
1914 DIXON, S. G., The Duck as a preventive against Malaria and Yellow Fever. Jl. Amer. Med. Ass. N. 14.
1922 DUBOIS, R., Sur la destruction des moustiques par les anguilles et le repeuplement des cours d'eau, étangs etc. — Office International d'Hygiène Publique. V. XIV. N. 12. S. 1547.
1913 ENGELAND, O., Meine Erfahrungen bezüglich der Malariaprophylaxe an Bord eines Kriegsschiffes. Arch. f. Sch. u. Trop. Bd. 17. H. 15.
1917 EUGLING, M., Über Malaria und deren Verhütung. Wien. klin. Woch. N. 3.
1914 v. EZDORF, R. H., Prevention of Malaria. Suggestions on how to screen the home to keep out effectively the mosquitoes which spread the disease. Public. Health Rep. Febr. Washingt.
1910 FELT, E. P., Malaria and mosquitos in New York State. Atti d. Soc. per. g. st. d. m. Bd. 11.
1917 FERMI, CL., Due città coi rispettivi dintorni liberate completamente dalla mal. primitiva. Roma.
1902 FERMI, CLAUDIO und Dr. CANO-BRUSCO, Prophylaktische Versuche gegen die Malaria. Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. 31. N. 14.
1900 FERMI, C. u. LUMBAO, C., Beitr. z. Prophylaxe d. Malaria. Centrbl. f. Bakt. Bd. 28. S. 186.
1901 FERMI, C. und PROCACCINI, R., Prophylaktische Untersuchungen gegen Malaria an der Nordküste von Sardinien. Ebenda. Bd. 29. N. 21.
1900 FERMI, C. e TONSINI, Die Prophylaxis der Malaria und die Vernichtung der Mosquitos auf der Insel Asinara. Ztschr. f. Hyg. u. Infekt. 34. 3. S. 534.
1901 FERRERO, L., Contributo allo studio sul modo di trasmissione e sulla profilassi della malaria. Giorn. med. d. r. esercito. Marzo.
1920 FERRELL (S. A.), Results of Recent Efforts to Control Malaria. Southern Med. Jl. V. 13. N. 4.
1906 FISCH, R., Über Stoffe zur Moskitosicherung. Arch. f. Sch. u. Trop.-Hyg. Bd. 10. S. 172.
1909 Derselbe, Behandlung der Malaria mit fraktionierten Chinindosen. Ebenda. S. 309.
1914 Derselbe, Wirkung d. Malariaproph. b. d. Missionsangestellten i. Kamerun. Ebenda. Beih. 4.
1909 FOLEY, F. H. u. YVERNAULT, A., Campagne antipaludique dans une oasis Saharienne à Béni-Ounif (1908). Malaria. N. 3.
1904 FOREL, Zur Malariafrage. Münch. med. Wochenschr. v. 29. März. N. 13.
1909 FOWLER, C., Malarial investigations in Mauritius. Jl. trop. med. hyg. 15. 9.
1918 FREEBORN, STANLEY, B. & ATSTATT, RODNEY, F., The Effects of Petroleum Oils on Mosquito Larvae. Jl. Econom. Entomol. Bd. 11. S. 299—308.
1912 FRIEDERICHS, K., Exotische und einheimische Fischarten als Vertilger der Stechmückenlarven. Fischereizeitung. Bd. 15. N. 24.
1902 FROSCH, P., Die KOCH'sche Malariabekämpfung in Istrien. Verhdl. Dtsch. Kolonialkongr. 1902.
1903 Derselbe, Die Malariabekämpfung in Brioni (Istrien). Ztschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 43. N. 1.
1912 FRY, A. B., First Report on Malaria in Bengal. Kalkutta, Bengal Secretariat Book Depot.
1912 Derselbe, Indigenous fish and mosquito larvae. Paludism. N. 5. S. 71.
1911 FÜLLEBORN, F., Ein einfaches mückensicheres Zelt. Arch. f. Sch. u. Trop. S. 373.
1913 Derselbe, Über eine Studienreise nach Westindien usw. Ebenda.
1922 Derselbe, Über „Cercaria armata" und Mückenlarven. Arch. f. Sch. u. Trop. N. 3. S. 78.
GABBI, U., Inchiesta sulla profilassi antimalarica e sugli effetti del chinino di stato. Giorn. r. soc. Ital. d'igien. Anno 30. N. 4.

1904 GALLI-VALERIO und ROCHAZ DE JONGHE, Über Vernichtung der Larven und Nymphen der Culiciden und über einen Apparat zur Petrolisierung der Sümpfe. Therap. Monatshefte. Sept.
1905 Dieselben, Die Drahtnetze an Türen und Fenstern vom Standpunkte der Hygiene und Prophylaxis. Therap. Monatsh. H. 1.
1915 Dieselben, Über die Wirkung von Aspergillus niger und A. glaucus auf die Larven von Culex und Anopheles. Centralbl. f. Bact. Heft 2. Bd. 38. S. 174.
Dieselben, Beobachtungen über Culiciden. Zentralbl. f. Bakt. u. P. 1. Abt. Bd. 43. S. 468.
1914 GAUDIOSO, E., La profilassi antimalarica a bordo chininica R. N. „Quarto" nell' arsenale di Taranto. Ann. d. Med. Nav. e Col. Vol. 2. S. 362.
1915 GAUDUCHEAU, A., Bacilles trouvés dans le sang au cours d'une fièvre indéterminée. Bull. Soc. Med. Chirurg. Indochine. S. 254.
1919 GEIGER & PURDY, Experimental Mosquito Control in Ricefields. Jl. Amer. Med. Assoc. S. 775.
1913 GIEMSA, D., Das Mückensprayverfahren im Dienste der Bekämpfung der Malaria und anderer durch Stechmücken übertragbarer Krankheiten. Arch. f. Sch. u. Trop. Bd. 17. S. 181.
1914 Derselbe, Üb. d. weitere Vervollkommnung des Mückensprayverfahrens. Ebda. Bd. 18. S. 26.
1922 GIOSEFFI, M., Bonifica umana e disinfezione idrica nel risanamento antimalarico. Policl. Sez. Prat. Bd. 29. N. 17. S. 549.
1916 GIVEN, D. H. C., The Campaign against Mosquitoes on Board H. M. S. „Cadmus". Jl. State Med. S. 47.
1902 GORGAS, W. C., Mosquito work in Havana. Med. Rec. 19. 7.
1904 Derselbe, Report on the Isthmian Canal. Eng. Record. New York. Mai.
1909 Derselbe, The sanitary organisation of the isthmian Canal, as it bears upon antimalarial work. The Mil. Surg. Bd. 24. N. 4.
1912 Derselbe, Sanitation at Panama. Jl. Amer. Med. Ass. 30. März. S. 907.
1914 Derselbe, Address in Sanitary Work: the Panama Canal. Jo. Trop. Med. Hyg. 14.
1915 Derselbe, Sanitation in Panama. New York und London. C. Appleton & Co.
1903 GOSIO, B., Die Bekämpfung der Malaria in der Maremma Toscana. Ztschr. f. Hyg. u. Inf. N. 1.
1913 GRAHAM, J. D., School quininization in the United Provinces. Proc. 3. Meet.
1913 Derselbe, Note on Mosquito Larvae-Destroying Fish in the United Provinces. Govt. Press.
1916 GRANADA, S. H., Ervaringen met prophylak. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indie. Bd. 36.
1888 GRÄSER, C., Einige Beobacht. üb. Verhütung d. Malariafiebers durch Chinin. Berl. kl. W. 42.
1900 GRASSI, B., Erster summarischer Bericht über die Versuche zur Verhütung der Malaria, angestellt in der Gegend von Paestum usw. Cbl. f. Bact. etc. Abt. 1. Bd. 28. S. 535.
1900 Derselbe, Primo resoconto sommario dell' Esperimento contro la Malaria fatto nei Dintorni di Pesto. Rivista Medica. Anno 7. N. 9.
1919 Derselbe, Assainissement general, Prophylaxie. L'expérience de prophylaxie antimalarique à Fiumicino. Bull. Office Intern. d'Hyg. Publique. Bd. 2. N. 6.
1919 Derselbe, Commissione per lo Studio delle Opere di Piccola Bonifaca. Seconda Relazione, Della Lotta Antimalarica. A Fiumicino (Roma).
Derselbe, Relazione sull' andamento dell' infezione malarica a Fiumicino con considerazioni sull' epidemiologia e sull' polimorfismo dei parassiti malarici. Ann. d'ig. Jg. 30 suppl. S. 3—79.
1921 Derselbe, Nuovo orizzonte nella lotta antimalarica. Riv. di biol. Bd. 3. N. 4.
1920 MAC GREGOR, M., The possible use of Azolla filiculoides as a deterrent to Anopheline breeding. Jl. R. Army Med. C. Bd. 34. S. 370.
1913 GUNASAKARA, Report on the anti-malarial compaign at Kurunegala. Colombo.
1915 HALBERKANN, J., Über Schutzmittel gegen Stechmücken. Münch. med. Woch. N. 41.
1917 HALBAN, J. u. KÖHLER, R., Chinin als Wehenmittel. Wien. klin. Wochenschr. N. 16.
1924 HANSCHELL, H. M., The Prevention of Sub-tertian Malaria. Transact. Roy. Soc. Trop. Med. V. 18. N. 1—2.
1914 HATORI, J., The Anti-Malarical Campaign in Formosa. Ann. Trop. Med. u. Paras. Bd. 8. N. 3.
1914 HEHIR, P., Prevention of Malaria in the Troops of our Indian Empire. Ind. Med. Gaz. N. 8.
1915 HENAO, M. (E.), Ferrocarril de Antioquia. Departemento Medico. Informes sobre Sanidad. S. 46. Medellin. Imprenta Official. Antioquia.
1914 HENSON, GRAHAM E., Man, the principal etiologic factor in the perpetuation of malaria, with special reference to the endemicity of the disease in the temperate zone. Jl. Amer. med. ass. Bd. 62. N. 18. S. 1374—1377.

1920 Herms, W. B., Malaria Drainage operations at the post of embarcation Newport News, Virginia. Milit. surgeon. Bd. 47. N. 1.
1922 Heron, G. W., Palestine. Proceedings of the Sixth Meeting of the Amtimalarial Advisory Commission, 30th November. Ref. Trop. Dis. Bull. V. 20. N. 12.
1913 Heymann, B., Die Mückenplage und ihre Bekämpfung. Dtsch. Vierteljahrschr. f. öffentl. Gesundheitspfl. 45. Bd. 1. H.
1905 Hintze, R., Chininprophylaxe in Togo. Arch. f. Sch. u. Trop. Bd. 9. N. 3. S. 97.
1911 Hoffmann, K., Über Verhütung u. Behandl. v. Mückenstichen. Münch. m. Woch. N. 20.
1914 Derselbe, A plan for the campaign against Malaria. 8. Meeting Southern medic. Assoc.
1918 Holmeià Court, Sub tertian Malaria. A Report of 35 Cases. Med. Journal Australia, V. 1. N. 4.
1918 Hoskins, L. K. & Hardenburg, W. E., Use of Dynamite in antimalarial drainage operations. Public Health Rep. Bd. 33. N. 47.
1920 Howard, H. H., Malaria control in rural communities by antimosquito measures. South. med. journ. Bd. 13. N. 4. S. 260—266.
1913 Hudleston, W. E., An analysis of our present position with regard to the prevention and cure of malarial infection. Jl. R. Arm. M. C. Bd. 21. S. 320.
1914 Jacob, J. E., The Study of Larvicides. The Action of Larvicide in Brackish Water. Proc. of the Med. Assoc. of the Isthmian Canal Zone. V. 5. N. 2. S. 86.
1916 Jojot, Ch., Aperçu médical sur la campagne du Cameroun de 1914—1916. Bull. de la Soc. path. ex. N. 8.
1904 James, S. P., Reports to the Malaria Committee. 8. Series. Brit. med. Journ. N. 2281.
1904 Derselbe, The Causation and Prevention of Malarial Fevers etc. Lancet. Jan. 30.
1904 Derselbe, The success of mosquito destruction operations. Brit. med. Journ. N. 2281.
1911 Derselbe, A note on some of the measures that have been taken to make quinine available to the poor in India. Paludism. N. 3. S. 10.
1920 Janssen, La lutte contre la malaria au Pays-Bas. Caducée. V. 20. N. 6.
1921 Jugoslavien: Arbeiten der antimalarischen Kommission 1, II. Beiträge zur Erforschung der Malaria in Jugoslavien (Radovi antimalariène komisije I, II; Prilozim za proucàvanjo malarije u nasim krajevima). (Ministarstvo nyrod. zdravlja — Kőnigreich S. H. S. Brograd.
1914 Kenrick, W. H., Malaria and rice cultivation (Proc. 3. All-India San. Conf. held at Lucknor V. 4.
1904 Kermorgant, Prophylaxie du paludisme par la protection mécanique des habitations, à l'aide de toiles métalliques. Ann. d'hyg. et méd. colon. 7. N. 3. S. 340—348.
1916 Derselbe, Protection le l'enfance indigène dans les colonies autres que l'Algérie, le Maroc et la Tunisie. Bull. Acad. Méd. 1916. Febr. 3 Ser. V. 75. N. 7.
1903 Kiewiet de Jonge, G. W., De resultaten van evacuatie von malarialijders naar Tjimahi in 1902. Geneesk. Tijdschr. voor Nederl. Indie. 44. S. 298.
1908 Derselbe, Tropische Ziekten von den indischen Archipel. (Tropenkrankheiten des indischen Archipels.) Deel 1 (Malaria). Batavia 1908, Javasche Boekhandel.
1908 Derselbe, De malariaverhoudingen te Batavia en hare bestrijding. Geneesk. Tijdschr. v. Ned. I. 48.
1914 King, Applied Hygiene in the Tropics. Disease Prevention: Malaria. (Referat i. La Propaganda Antimalarica. N. 5. S. 142.)
1916 Derselbe, Experiments on the Development of Malaria Parasites in Three American Species of Anopheles. Jl. Experim. Med. S. 703—716.
1918 Derselbe, Applied Hygiene in the Tropics. Trop. Dis. Bull. Sanitation Number. Bd. 12. N. 4.
1913 Kisskalt, K., Persönlicher Schutz gegen Stechmücken und andere Insekten im 16. Jahrhundert. Arch. f. Sch. u. Trop. Bd. 17. S. 85.
1923 Kligler, L. J., Quinine Prophylaxis and Latent Malaria Infection. Transact. of the Royal Soc. of Trop. Med. and Hyg. Bd. 17. N. 4.
1903 Korteweg, P. C., Prophylaxis einer Malariaepidemie mittelst Chinintherapie. Dtsch. m. W. N. 46.
1921 Konsuloff, St., Einige Worte über die Mosquitohandschuhe. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. Bd. 25. H. 9.
1922 Derselbe, Die Bekämpfung der Malariamücken in den Reisfeldern. Zeitschr. f. angew. Entomologie. Bd. 8. N. 2.

1901/2 KOSSEL, H., Die neueren Bestrebungen zur Bekämpfung der Malaria. Beitr. z. Kolonialpol u. Kolonialwirtsch. H. 7. S. 221—224.
1913 KNAB, F., Spider's web and malaria. Jl. Trop. Med. a. Hyg. N. 9. S. 133.
1905 KRUEGER, Bericht über die Malariaprophylaxe durch Einnehmen von Chinin. Arch. f. Sch. u. Trop. N. 3.
1919 v. KÜHLEWEIN, M., Zur Frage der ältesten Kunde von Moskitonetzen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. H. 20 u. 21.
1903 KÜLZ, Die Malaria und ihre Prophylaxe durch Chiningebrauch in Kleinpopo. Arch. f. Sch. u. Tr. N. 8.
1905 Derselbe, Weitere Beiträge zur Malariaprophylaxis usw. in Kleinpopo. Ebenda. N. 4.
1909 Derselbe, Moskitobekämpfung der Franzosen in Westafrika durch die Methode der „trous-pièges". Ebenda. Bd. 13. S. 645.
1913 Derselbe, Selbstversuche m. neuer Prophylaxis auf Grund d. Malariaprodrome. Ebda. N. 23.
1922 LAMBORN, The Bionomics of Some Malayan Anophelines. Bull. Entom. Res. Bd. 13. Pt. 2. S.129.
1916 LAVERAN, A., Présentation de moustiquaires destinées spécialement aux troupes en campagne et aux voyageurs. Bull. Soc. Path. Exot. Febr. V. 9. N. 2 u. 3.
LAVERAN's weitere Literatur vgl. auch in d. übrigen Kapiteln und in seiner Monographie.
1922 LEAN, MC., N. T., Public Health Problems of the Southern Countries. Williams & Wilkins Comp. Baltimore. Amerc. Jl. of Trop. Med. San. N. 1.
1907 LEGENDRE, M. J., Le paludisme au Se-Tschwan. Presse médicale. N. 96. S. 778.
1912 Derselbe, Sur la Destruction des Moustiques à l'aide du Filet. Ebenda. N. 66.
1913 Derselbe, Prophylaxie du paludisme en Italie. Bull. de la Soc. de Path. Exot. Tome 6. N. 6.
1913 Derselbe, Destruction des Culicides a l'Aide du Filet. Ebenda. Bd. 6. S. 43.
1913 Derselbe, Destruction des Culicines a l'aide du gîte-piège. Ebenda. Bd. 6. N. 7. S. 513.
1914 Derselbe, Le Paludisme à Tananarive. Ebenda. T. 7. N. 2. S. 105.
1920 Derselbe, Rôle du bétail et de la basse-cour dans la défense contre la malaria. Cpt. rend. hebd. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 170. N. 12. S. 766.
1914 LEGER, A., Le paludisme dans le Haut-Sénégal et Niger. Index endémique de la ville de Bamako. Ebenda. Tome 7. N. 3. S. 181.
1914 LEGER, M. u. ARLO, J., La deuxième campagne antipaludique en Corse (1913). Le Paludisme en Corse. S. 143. Ann. Inst. Pasteur Paris.
1923 LEGER, M., BEDIER, E. & BAURY, Index paludéen de diverses localités du Sénégal durant la mauvaise saison. Bull. Soc. Path. Exot. V. 16. N. 3.
1907 LEMKE, HANS, Die Reisen des Venezianers MARCO POLO im 13. Jahrhundert. ERNST SCHULTZE's Bibliothek wertvoller Memoiren. Bd. 1. S. 463. Hamburg, Gutenberg-Verlag.
1909 LIEBL, Moskitofressende Fische. Amtsbl. f. d. Schutzgebiet Togo. (4. Jahrg.). N. 10.
1915 LIMA (A. DA COSTA), Acção do pyrethro sobre os mosquitos. Braz. Med. S. 289.
1915 LINNELL, R. M. C., Some Observations on Malaria on Rubber Estates. Trans. Soc. Trop. Med. a. Hyg. N. 8.
1918 LOSSEN, Das Wechselfieber (Malaria) und seine Bedeutung in der Sozial- und Privatversicherung. Monatsschrift für Unfallkunde und Invalidenwesen. V. 25. N. 10.
1912 LUSTIG, A., Acht Jahre staatl. Chininbetrieb i. Italien u. d. Kampf gegen d. Malaria. M. m. W. 59.
1916 MACFARLANE, R. M., The Sanitation of a Small European Settlement in Portuguese East Africa; with Notes on some of the Diseases prevalent in the District. Trans. Soc. Trop. Med. etc. N. 5.
1916 MACFIE, J. W., Gold Coast. Report of the Accra Laboratory for the Year 1914. London, J. & A. Churchill.
1923 Derselbe. A Note on the Action of Lithium Chloride on Mosquito Larvae. Ann. Trop. Med. &. Parasit. V. 67. N. 1.
1913 MANTEUFEL, 12 Jahre Malariabekämpfung nach dem von ROBERT KOCH angegebenen Verfahren. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 76. H. 2. S. 350.
1922 MARCHOUX, H., Les causes de l'aggravation du paludisme en Corse. Presse Méd. Bd. 30. N. 66.
1922 MARSHALL, J. F., The Destruction of Mosquito Larvae in Salt or Brackish Water. Hayling Mosquito Control. Circular N. 4.
MARTINI, E., cfr. Literatur unter Epidemiologie bzw. Mücken.

1921 Derselbe, Berechnungen und Beobachtungen zur Epidemiologie und Bekämpfung der Malaria auf Grund von Balkanerfahrungen. Hamburg, W. Gente.
1924 Derselbe, Über jugoslawische Anophelen mit besonderer Berücksichtigung der Frage der misanthropen Rassen. Archiv, f. Schiffs- u. Tropenhyg. N. 6.
1913 MAYER, T. F. G., A new Mosquito-Proof and Storm-Proof House for the Tropics. Ann. Trop. Med. a. Parasit. Vol. 3. N. 1.
1920 MAYNE, J. F. & JACKSON, W. R., Larvicides. Jl. R. Army Med. C. Bd. 34. S. 112.
1910 MAZZOLANI, A., Risaie e malaria al Yunnan (Cina). Atti d. Soc. p. g. st. d. mal.
1900 MENSE, C., Chininglyzerin u. andere äußere Mittel gegen Mückenstiche u. Malaria. Arch. f. Sch. u. Tro. N. 1.
1919 METZ, C. W., Some Aspects of Malaria Control through Mosquito Eradication. Publ. Health Rep. Bd. 34. N. 5. S. 167.
1904 MINE, N., Die Malaria in Formosa und ihre erfolgreiche Bekämpfung unter der japanischen Besatzung. Ebenda. N. 1.
1916 MITZMAIN, (M. Bruin), Anopheles punctipennis Say. Its Relation to the Transmission of Malaria. Report of Experimental Data relative to Subtertian Malarial Fever. U. S. Public Health. Rep. V. 31. N. 6. S. 301—307.
1911 MOLLOW, W., Staatliche Organisation der Malariabekämpfung in Bulgarien. Ebenda.
1920 Derselbe, Ein Malariagesetz in Bulgarien. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 24. N. 5.
1916 MONIZ, G., Destruição dos mosquitos adultos pelos vapore de creolina. Brazil. Med. N. 6. u. 7.
1917 MORGENROTH, S., Zur Kenntnis der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und chemotherapeut. Wirkung. Berl. klin. Woch. N. 3.
1916 MORRIS, L. M., Malaria in H. M. Ships „Hermione" and „Bristol" at Tampico, with Special Reference to Methods of Screening. Jl. R. Naval Med. Service. S. 42—50.
1913 MOSS, C. J. A., Disease in Madagascar. Jl. Trop. Med. Hyg. 15. 1.
1906 MÜHLENS, P., Über Malariaerkrankungen an Bord, insbesondere der deutschen Kriegsmarine, und ihre Verhütungsmaßregeln. Arch. f. Sch. u. Trop. H. 11 u. 12.
1909 Derselbe, Malariabekämpfung in Wilhelmshaven und Umgegend. Ebenda. Beih. 6. S. 166.
1911 Derselbe, Jahresbericht über die Malariabekämpfung in Wilhelmshaven und Umgebung in der Zeit vom 1. April 1909 bis 31. März 1910. Klin. Jahrbuch. Bd. 24. H. 4.
1912 Derselbe, Ein größerer Versuch der Mückenvertilgung in der Gemeinde Wohldorf-Ohlstedt bei Hamburg. Arch. f. Sch. u. Trop. Beih. 1. Bd. 16.
1916 Derselbe, Über Malariagefahren und ihre Verhütung durch Chininprophylaxe und Chininbehandlung. Feldärztl. Beil. zur Münch. med. Wochenschr. Nr. 30. 26. Sept.
1917 Derselbe, Beobachtungen über Malaria in malariafreier Gegend. Münch. m. W. N. 25.
1919 Derselbe, Verhütung und Bekämpfung der Malaria im Felde und in der Heimat. Dtsch. med. Woch. N. 39.
1907 NICHOLS, P., The effects of large drainage works on the prevalence of malaria. Jl. Roy. Ar. M. C. N. 4.
1917 NICLOT, L'anophelisme macédonien dans ses rapports avec le paludisme au cours de 1916. Bull. soc. path. exot. T. 10. N. 4.
1889 NOCHT, B., Tropenmalaria bei Seeleuten. Arch. f. Sch. u. Trop. H. 1.
1916 NOCHT, B. u. MAYER, M., Merkblatt zur Vorbeugung und Behandlung der Malaria sowie zur Bekämpfung ihrer Überträger, der Stechmücken. Münch. med. Wochenschr. N. 17.
1920 NOHER, W., Zur Frage der Mischinfektionen mit Tropica und Tertiana. Berl. klin. Woch. N. 4.
1915 ODA, Z., Two Cases of Rat-Bite treated by Salvarsan. Sei-i-Kwei Med. Jl. S. 52.
1917 OLPP, Praktisches über Mosquiten und Malariabekämpfung. Württemberg. Med. Correspbl.
1911 ORENSTEIN, A. J., Sanitary Inspection of the Canal Zone. Amer. Jl. Publ. Health. März.
1912 Derselbe, Screening as an Antimalarial Measure. A Contribution to the Study of the Value of Screened Dwellings in Malarial Regions. Proc. Canal Zone Med. Assoc. (April-Sept.) V. 5. N. 1.
1913 Derselbe, Mosquito catching in dwellings in the prophylaxis of malaria. Ebenda. Bd. 3. S. 106.
1913 Derselbe, Über Rohkarbolsäure als Mückenvertilgungsmittel. Arch. f. Sch. u. Trop. N. 23.
1914 Derselbe, Contribution to the Study of the Value of Quininization in the Eradication of Malaria. Jl. Amer. Med. Assoc. Bd. 63. N. 22.
1914 Derselbe, Zur Technik der moskitosicheren Häusereindrahtung. Arch. f. Sch. u. Trop. N. 1.

1911 Pace, de Ignazio, La trasformazione dei laghi, degli stagni e delle paludi in Saline. Malaria e Malattie d. p. caldi. Juli. S. 208.
1922 Palestine. Proceedings of the antimalarial Advisory Commission (Heron, G. W., Président). Trop. Dis. Bull. Suppl. N. 3. S. 172.
1912 Perry, Malaria in the Jeypore Hill Tract and adjoining Coast land. Paludism. N. 5. Sept.
1914 Derselbe, Recent Additions to our Knowledge of Malaria in the Punjab. British Med. Assoc. Simla VII.
1920/21 Pierce, W. Dwight, Lectures in applied Entomology. Verlag des Department of Biology of the Mineral, Metal and By-Products Co. in San Mateo, Cal.
Derselbe, Sanitary Entomology, The Entomology of Disease, Hygiene and Sanitation. Verlag Richard G. Badger, Boston, 194 Boylston.
1920—1921 Pittaluga, La Campaña profilactica contra el Paludismo en el Termino municipal de Talayuela, en los Territorios de la Veray de la Mata (Provincia de Caceres) y en el bajo Liobregat (Provincia de Barcelona).
1887 Plehn, A., Zur Prophylaxe der Malaria. Berl. klin. Wochenschr. N. 39. S. 733.
1917 Derselbe, Malaria. Berl. klin. Woch. N. 8.
1900 Plehn, F., Die neuesten Untersuchungen über Malariaprophylaxe in Italien und ihre tropenhygienische Bedeutung. Arch. f. Sch. u. Trop. Bd. 4. S. 339.
1901 Derselbe, Über die Assanierung tropischer Malarialänder. Arch. f. Sch. u. Trop. N. 2.
1916 Pietroforte, V., Un' epidemia di febbricola intermittente tropicale. (Low Intermittent Non Malarial Fever degli inglesi) nell' equipaggio della R. Nave „Piemonte" di stazione nel Mare Rosso. Ann. Med. Nav. e Colon. S. 5.
1919 Poaletti, F., Osservazioni sull' impiego del chinino con scopo profilattico nella malaria. Policlinico. V. 26. N. 49.
1915 Pollock, C. E., Notes on the Incidence of Malaria among European Troops in the Sierra Leone Command, with Special Reference to the Effect of Mobilization. Jl. R. Army Med. C. N. 2.
1915 Prince, J. A. Le, Malaria Control. Drainage as an Antimalarial Measure. U. S. Public Health Rep. 19. Febr. V. 30. N. 8.
1916 Derselbe, Mosquito Control in Panama. The Eradication of Malaria and Yellow Fever in Cuba and Panama. New York and London, G. P. Putnam's Sons.
1921 Derselbe, Cooperative antimalaria campaigns in the United States in 1920. Southern. med. Journ. Bd. 14. N. 4.
1919 Ratto, L., La Stazione anti-anofelica di Fiumicino. Malariologia. Ser. 1. V. 12.
1919 Regnault, Felix, La culture des lentilles d'eau dans la lutte contre le paludisme. Bull. Soc. Path. Exot. S. 735.
1914 Rho, F., Difficoltà e Successi della Profilassi Chininica nei Paesi Tropicali. Ann. Med. Nav. et col. Juli.
1919 Rizzi, Malaria debellata in Trinitapoli. Malariologia Ser. 1. S. 47.
1911 Ross, R., The Prevention of Malaria. London, J. Murray. (Vgl. ganze übrige Lit. üb. Ross.)
1914 Derselbe, Malaria in Cyprus and Greece. Proc. Roy. Soc. Med. V. 7. N. 5 (Sect. of Epidemiology u. State Med.). S. 107.
1915 Ross, J. A. Park., Mosquito Nets for Active Service. S. African Med. Rec. S. 247—348.
1923 Ross, R. Memoirs: with a Full Account of the great Malaria Problem and its Solution. London, J. Murray.
1914 Rost, E., Zur Kenntnis der Wirkungen kresolhaltiger Desinfektionsmittel (Saprol, Lysol, Kreolin) und des Petroleums bei Tieren. Arbeit a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte. V. 47. N. 2.
1920 Roubaud, E., Emploi du trioxyméthylène en poudre pour la Destruction des larves d'Anophèles. Cpt. rend. hebd. des séances de l'accad. des sciences. Bd. 170. N. 25.
1907 Ruge, R., Die Malariabekämpfung in den Deutschen Kolonien und in der Kaiserlichen Marine seit dem Jahre 1901. Arch. f. Sch. u. Trop. Bd. 11. S. 705.
1912 Derselbe, Neuere Erfahrungen über Chininprophylaxe. Arch. f. Sch. u. Trop. Beih. 4. S. 64.
1913 Derselbe, Schwierigkeiten b. d. Chininprophylaxe. La Propaganda Antimalarica. Anno 6. N. 6.
1913 Derselbe, The fight against malaria. Internationaler Kongreß, Washington.
1912 Ryley, C., The Value of Quinine as a Malarial Prophylactic. Jl. R. Arm. M. C. N. 3.
1915 Sainton, P., Les formes légères et méconnues du paludisme. Bull. Acad. Méd. S. 700.

1915 SALM, Over het vernietigen van muskieten en muskietenlarven. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-I. V. 55. N. 2.

1908 SAVAS, C., La malaria en Grèce pendant l'année 1907 et l'oeuvre de la ligue antimalarienne. Grèce méd. 10. N. 11—14.

1910 SAVAS, C. C. u. CARDAMATIS, J., La campagne antimalarienne à Marathon. Malaria. Bd. 2. N. 4.

1904 SCHAUDINN, F., Die Malaria in dem Dorfe „St. Michele di Leme" in Istrien und ein Versuch zu ihrer Bekämpfung. Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 21. Heft 3.

1898 SCHELLONG, Zur Frage des prophylaktischen Chiningebrauches in tropischen Malariagegenden. Arch. f. Tropenhyg. B. II. Nr. 3. S. 167.

1911 SCHILLING, CL., Die Bekämpfung der Mückenplage im Sommer und Winter. Leipzig u. Berlin.

1912 SCHILLING, V., Chininprophylaxe und Leukozyten. Arch. f. Sch. u. Trop. H. 7.

1902 SCHOO, H. J. N., Wat kan er aan Prophylaxis der Malaria in Nederland gedaan werden? Weekblad van hed Nederlandsch Tjidschrift voor Geneeskunde. N. 17.

1914 SCHUBERG, A., Naturschutz und Mückenbekämpfung. Versuche über die Einwirkung zur Vernichtung von Mückenlarven dienender Flüssigkeiten auf Wassertiere und Vögel. Arbeit. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 47. Nr. 2.

1915 SCHUEFFNER, (W.), Pseudotyphoid Fever in Deli, Sumatra. Philippine Jl. Sci. Sect. B. Trop. Med. S. 345.

1922 Derselbe, Malaria in Belawan during the Construction of the Ocean-Harbour. Meded.Burgerlijk. Geneesk. Dienst in Nederl.-Indie. Pt. 1. S. 47.

1917 SEALE, ALVIN, The Mosquito Fish, Gambusia affinis (Baird and Girard), in the Philippine Islands. Philippine J. Sci. Sec. D., Bd. 12. S. 177—187.

1920 SELLA, M., Commissione per lo Studio delle Opere di Piccola Bonifaca. Seconda Relazione. Della Lotta Antimalarica. A Fiumicino (Roma). Teil II.

1920 Derselbe, Parte II. Relazione della campagna antianofelica di Fiumicino (1919) con speziale riguardo alla biologia degli anofeli ed anofeli infetti. Roma 1920.

1921 SEN, S. K., A Note on the Effects of Mercurous Chloride on Culicid Larvae. Report of Prac. of 4 th Entom. Meeting held at Pusa on the 7 th to 12 th Feb. S. 184.

1910 SERGENT, EDMOND, Plan général de campagne antipaludique établi d'après huit années d'expériences en Algérie. (Malaria. Bd. 2. Heft 2.)

1914 SERGENT, ED., L'idéal d'un Roi d'après Goethe. Un Précurseur de l'antipaludisme. Ebda. N. 6.

1915 Derselbe, Rapport sur le Fonctionnement de l'Institut Pasteur d'Algérie en 1914. Algier.

1916 SERGENT, ET., Assainissement antipaludique et amélioration agricole simultané et rapide d'une région infectée par un ancien lit de rivière „Oued Djer. (Algérie). Bull. Soc. Path. Ex. N. 7.

1910 SERGENT, ED. u. ET., Note sur les acariens parasites des anopheles. Recherches expérimentales sur la Pathologie Algérienne, 1902—1909. Algier.

1914 Dieselben, Études épidémiologiques et prophylactiques du paludisme. Dixième campagne en Algérie, 1912. (Referat i. La Propaganda Antimalarica. N. 4. S. 119.)

1914 Dieselben, De quelques préjugés en matière de paludisme. Propaganda Antimalarica. N. 6.

1915 SERGENT, ED. u. ET., Études épidemiologiques et prophylactiques du Paludisme. Onzième et douzième campagnes en Algérie en 1912 et 1913. Malariologia. (Propaganda Antimalarica). 15. April. V. 8. N. 1 u. 2. Ann. Inst. Pasteur. Mai. V. 29. N. 5.

1917 Dieselben, Études épidémiologiques et prophylactiques du paludisme. Treizième et quatorzième campagnes en Algérie en 1914 et 1915. Ann. Inst. Pasteur Bd. 31. N. 6.

1922 Dieselben, Étude expérimentale du paludisme des Oiseaux (Plasmodium relictum). Suite des recherches sur l'action de la quinine (XXIII. note). Suite des essays de traitement préventif ou curatif par des produits autres que la quinine (XXIV. note). Arch. Inst. Pasteur de l'Afrique du Nord. Bd. 2. Nr. 3. S. 320.

1912 SEWELL, R. B. S. u. B. L. CHAUDHURI, Indian Fish of Proved Utility as Mosquito-Destroyers. Kalkutta, Indian Museum.

1923 SHAPIRO, J. M., Smoke Production as a Measure of Mosquito Control. Transact. of the Royal Soc. of Trop. Med. and Hyg. Bd. XVII. Nr. 4.

1907 SOFER, L., Die Bekämpfung der Malaria in Österreich. Ztbl. f. inn. Med. Bd. 28. N. 45.

1915 SPAAR, E. C., Notes on an Case of Fever due to Bacterium Columbense (CASTELLANI 1905). Jl. Trop. Med. Hyg. S. 281.

1912 STANTON, A. T., A Ceratopogon parasitic upon anopheline mosquitos. Paludism. N. 5.
1915 STATHAM, J. C. B., Yellow Fever Commission West Africa. Investigators Reports. Yellow Fever Bureau Bull. Suppl. V. 2. 18. Aug. S. 387.
1898 STEPHENS and CHRISTOPHERS, Brief summary of conclusions arrived at in the previous papers. Report to the Malaria Committee. 8 Series. London. Harrison & Sons. Vgl. d. übrigen Berichte an d. Malaria-Committee.
1903 Dieselben, Malaria in an Indian Cantonnement: an experimental Application of Anti-Malarial measures. Report to the Malar. Commit. London, Harrison & Sons.
1904 STEPHENS, J. W., The Anti-Malarial Operation at Mian Mir. Lancet. Bd. 166. S. 637.
1904 Derselbe, The Prophylaxis of Malaria. Ebenda. Bd. 167. S. 611.
1914 STILES, CH. WARDELL, Mosquitoes and Malaria. Report on a Short Trip in Eastern North Carolina. U. S. Public Health Rep. V. 29. N. 36.
1915 STRICKLAND, C., Considerations regarding an Outbreak of Malaria at Morib, Federated States. Parasitology. S. 249.
1923 Derselbe, A Malaria Survey of Sawantwadi State. Ind. Med. Gaz. Bd. 58. N. 1. S. 7.
1910 SURVEYOR, N. F., Some observations on malaria in relation to splenic enlargement and the treatment of the crescentic stage. Ann. Trop. med. a. Parasit. S. 333.
1916 SWELLENGREBEL, N. H., Quelques notes sur la distribution géographique des anophélines et du paludisme à Sumatra. Ann. de l'Inst. Pasteur. T. 30. S. 593.
1906 TANGE, R. A., Beitrag zur Behandlung der Malariarezidive an Bord von Kriegsschiffen. Arch. f. Sch. u. Trop. Bd. 10. S. 307.
1912 THAYER, W. S., On malarial fever, with special reference to prophylaxis. Harwey lect. 1911/12.
1916 THÉZÉ, J., Pathologie de la Guyane française (Paludisme, Fièvres continues etc. de Cayenne. Dysentérie. Helminthiase intestinale). Bull. Soc. Path. Exot. N. 6. S. 376.
1913 THOMSON, D., Sanitation on the Panama Canalzone, Trinidad and British Guiana. Ebda. N. 1.
1902 TZUZUKI, J., Üb. d. Verwendbark. d. Moskito-Drahtgazeschutzes i. d. Malariagegend. d. Trop. Ebenda.
1903 VAGEDES, Die Malaria unserer Kolonien im Lichte der KOCH'schen Forschung. A. d. Festschrift zum sechzigsten Geburtstage von ROBERT KOCH.
1908 ZUR VERTH, Mohoro, Eine tropenhygienische Studie. Arch. f. Sch. u. Trop. S. 615.
1908 Derselbe, Die Bewertung der Chininprophylaxe usw. Ebenda. Beih. 6. S. 174.
1912 WALBAUM, Tropenärztliche Erfahrungen aus dem Innern Südamerikas. Beih. 3 d. Arch. f. Sch. u. Trop.
1912 WALDOW, Chininprophylaxe oder mechanischer Malariaschutz. Ebenda. S. 547.
1914 WALKER, E. L. u. BARBER, M. A., Malaria in the Philippine Islands. I. Experiments on the Transmission of Malaria with Anopheles etc. Philipp. Jl. of Sci. Sect. B. Trop. Med. V. 9. N. 5.
1917 WALTERHÖFER, Über Malaria und deren Komplikationen bei Kriegsteilnehmern. Berl. klin. Woch. N. 17.
1922 WATERSTON, Malaria in Macedonia. Part. V. Entomol. Observations on Mosquitoes in Macedonia. Jl. R. Army Med. Corps. Bd. 38. S. 335.
1903 WATSON, M., The effect of drainage and other measures on the malaria of Klang, Federated Malay States. Journal of trop. Med. S. 36.
1911 Derselbe, The prevention of Malaria in the Federated Malay States. Liverpool School of Trop. Med.
1913 Derselbe, Mosquito reduction and the consequent eradication of malaria. Transact. of the Soc. of trop. med. a. hyg. V. 7. N. 2. S. 59.
1915 Derselbe, Rural Sanitation in the Tropics, being Notes and Observations in the Malay Archipelago, Panama and Other Lands. London. J. Murray.
1904 WENDLAND, Über Chininprophylaxe in Neuguinea. Arch. f. Sch. u. Trop. N. 10. S. 431.
1908 WERNER, H., Über Stechmückenbekämpfung in Deutsch-Südwestafrika. Arch. f. Sch. u. Trop. Beih. 5.
1916 WICK, W., Über Malariagefahren und ihre Verhütung. Feldärztl. Beil. Münch. med. Woch. 12. Dez. S. (809) 1777.
1909 WILLIAMSON, G., Malaria in Cyprus. Jl. trop. med. hyg. 15. Sept.

1914 Derselbe, A note on the treatment of swamps, streams beds, ponds, wells and pools, with a view to the destruction of mosquito larvae. Ind. Jo. med. res. Bd. 1. H. 4.
1924 WILLIAMSON, K. B., The Use of Dyes and Vapours for Killing Mosquitoes Breeding in Wells. Transact. R. Soc. of Trop. Med. u. Hyg. V. XVII. N. 8.
1911 WISE, K. S., An Examination of the City of Georgetown, British Guiana, for the Breeding Places of Mosquitoes. Ann. trop. med. a. parasit. V. 5. S. 235.
1912 WISE, K. S. u. MINNETT, E. P., Experiments with Crude Carbolic Acid as a Larvicide in British Guiana. Ebenda. 18. Okt. S. 327.
1911 WURTZ, Die Fortschritte der Hygiene in Französisch-Westafrika. Münch. med. Woch. N. 31.
1912 YOFÉ, H., Traitement préventif des fièvres hémoglobinuriques. Rev. de Méd. et d'Hyg. Tropic.
1914 Derselbe, Campagne antipaludéenne en Galilée. Rev. Med. d'hyg. Trop. V. 11. N. 2.
1920 Derselbe, Quelques notices sur l'état sanitaire en Palestine. Revue de méd. et d'Hyg. tropicales. N. 3.
1921 Derselbe, Projet de campagne antipaludéenne en palestine. Revue intern. d'Hyg. Publique. N. 5.
1896 ZIEMANN, H., Über Blutparasiten bei heimischer und tropischer Malaria. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 20. N. 18/19. S. 664.
1904 Derselbe, Über Chininprophylaxe in Kamerun. Arch. f. Sch. u. Trop. S. 329.
1907 Derselbe, Malaria Sanitation in non cultivated countries. Exeter. Brit. med. Association.
1908 Derselbe, Wie erobert man Afrika für die weiße und farbige Rasse? Vortrag auf dem Intern. Hygienekongreß 1907. Beih. Arch. f. Sch. u. Trop.
1911 Derselbe, Zu der Hygiene des Wohnens und Schlafens in den Tropen mit besonderer Berücksichtigung der Wohnungskühlung. Beih. Arch. f. Sch. u. Trop.
1912 Derselbe, Vorschläge zur Ausgestaltung des Sanitätswesens in den dtsch. Kolonien. Dtsch. m. Wochenschr. S. 1890.
1914 Derselbe, Probleme der modernen Tropenmedizin. Zeitschr. f. Balneologie. VI. Jahrg. N. 23.
1907 ZUPITZA, Über mechanischen Malariaschutz in den Tropen. Arch. f. Sch. u. Trop. N. 6.
1916 ZWEIG und MATKO, Die Diagnose und Therapie der Malaria. Wien. klin. Woch. S. 1516.

Spezielle Literatur über Kriegsmalaria.

1232 BASSETT-SMITH, P., Naval Medical History of the War. Section of Tropical and Sub-Tropical Medicine. Part. I. Malaria and Blackwater Fever. Jl. Roy. Nav. Med. Serv. Vol. 9. N. 2.
1921 CHRISTOPHERS, S. R., & SHORTT, H. E., Malaria in Mesopotamia. Ind. Jl. of. Med. Res. Bd. 8. S. 508.
Dieselben, Incidence of Malaria among Troops in Mesopotamia 1916—1919. Ebenda. S. 553.
Dieselben, Anti-malaria Operations at Busra 1916—1919. Ebenda. S. 571.
1919 COMESSATI, G., Note di profilassi antimalarica. Riv. Crit. di Clin. Med. V. 10. N. 29.
1919 DALRYMPLE, J., Report on the treatment of malaria-infected troops in France. War office. Observations on Malaria. London.
1920 DESPOUYS, (J.), Quelques considérations sur le paludisme macédonien. Caducée. Vol. 20. N. 8.
1920 FUERST, TH., Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariaähnliche Erkrankungen (Pappataci und Rekurrens). Ergebnisse s. Hay., Bakt., Immunitätsforschung u. exp. Therapie. Bd. 4. S. 204. (Ref. Arch. für Sch. u. Trop. Hyg. 1921. H. 10. S. 318.)
1919 GARDINER, T., Some Observations on the Malaria Parasites under the influence of various doses of Quinine administered orally: Enumerative Methods employed. War office. Observations on malaria. London. S. 299.
1923 GARIN, CH., Evolution du paludisme contracté en Orient chez les sujets de retour en France depuis l'armistice. Lyon. Med. V. 132. N. 5.
1919 GENOVEZE, (F.), La malarica castrense. Nota storica. Malariologia. Ser. 1. V. 12.
1917 GILL, The prevention of Malaria in war, with Special reference to the Indian army. J. R. A. Med. C. Bd. 29. S. 439.
1917 DE GOYON, J. & BOUVIER, J. E., La lutte antipaludique dans un régiment d'Infanterie coloniale en Orient. Bull. Soc. Path. exot. N. 10.
1917 GRALL, CH., Paludisme „épidémie". Bull. soc. path. exot. H. 10. S. 184.

1921 HAMILTON, C. S. P., Malaria. Two Years experience on the Salonika front. Journal of the roy. army. med. Corps. Bd. 36. N. 5.
1922 HAUER, Der Deutsch-ostafrikanische Feldzug in tropenhygienischer Beleuchtung. (Tagung d. Dtsch. Trop. Med. Ges. 17.—19. Aug.)
1920 HOFFMANN, W., Hygienische Erfahrungen, Infektionskrankheiten und Schutzimpfung im Weltkriege. Berlin, S. Mittler & Sohn.
1919 JAMES, S. P., Remarks on the treatment of Malaria in England. Lancet, 6. XII. (Ref. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 1921 Bd. 25. H. 3.)
1919 KESTNER, O., Zur Frage der Chininprophylaxe. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. H. 6. S. 104.
1921 MACDONALD, ANGUS G., Malaria problems pertinent to prevention. Proc. of the roy. soc. of med. London. Bd. 14. N. 3. War sect S. 17—28.
1923 MACPHERSON, W. G., LEISHMAN & CUMMINS, History of the Great War based on Official Documents. Medical Services, Pathology. London, H. M. Stationery Office.
1919 MAYER, M., Ergebnisse und Probleme der Malariaforschung im Kriege. D. m. W. N. 3.
1921 NEUKIRCH, P., Zur Kenntnis der Malaria der Kriegsteilnehmer. Med. Klin. Jg. 17. N. 15.
1919 OESTERLIN, E., Erfahrungen üb. d. mechan. Schutz gegen Malaria. Arch. f. Sch.- u. Tr. N. 3.
1919 D'ORMEA, GUIDO, Sull' uso della pomata al timolo come misura culicifuga per le truppe in servizio in località malariche. Giornale di Medicina militare 67. Jahrg. S. 296.
1919 PAISSEAU, G., Malaria during the war. Lancet. S. 749. (Nach Trop. Dis. Bull. Bd. 14. N. 2.)
1919 PARSONS, A. C., Practical notes on mosquito surveys of camps and barracks during 1917 and 1918. War Office. Observations on malaria. London.
1920 PHEAR, A. G., Medical experiences in Macedonia and the Caucasus. Lancet. Bd. 199. S. 56. (Ref. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 25. H. 4.)
1921 POLIZOTTI, GUISEPPE, Sulla riviviscenza della malaria per modificazioni d'ambiente. Giorn. di med. milit. Jg. 69. H. 8. S. 371—375.
1920 RHO, F., Le statistiche di guerra et la chinizzazione preventiva nella lotta contro la malaria. Med. ital. Vol. 1. N. 7. S. 19—23.
1919 ROBERTSON, J. C., A short report on the antimalarial campaign at Taranto during 1918. War office. Observations on Malaria. London.
1920 ROCCAVILLA, ANDREA, Malaria die guerra. Note epidemiologiche e cliniche. Fol. med. Vol. 6. N. 8. S. 169—176; N. 9 S. 193—201; N. 10 S. 226—230.
1918 ROSS, R., An interim report on the treatment of Malaria. Abstract of 2460 cases. War office investigation. Trans. Soc. Trop. Med. & Hyg. Bd. 11, N. 5 u. 6.
1918 Derselbe, Discussion and additional remarks. Ind. Med. Gaz. Bd. 53. N. 7.
1919 Derselbe, The care and treatment of cases of Malaria. Lancet 10. V. 1919.
1921 RUSS, Studien über die Malaria in Niederösterreich. Veröffentl. d. Volksgesundheitsamts im Bundesministerium für soziale Verwaltung. Wien. Bd. 12.
1922 SCHIASSI, F., Sull' organizzazione del servizio di profilassi contro la malaria nell' esercito mobilisato durante la campaigna di guerra 1915—1918. Giorn. di Med. Milit. Bd. 70. N. 1.
1918 SERGENT, ED. & ET., La prophylaxie antipaludique d'une armée en campagne (Armée d'Orient 1917). Bull. Soc. path. exot. Bd. 11. S. 641.
1920 SEWELL, E. P. & MACGREGOR, A. S. M., An anti-malaria campaign in Palestine. Journ. ot R. A. med. Corps. Bd. 34. N. 2. S. 85 u. N. 3.
1917 ZIEMANN, H., Winke für den Praktiker bez. Diagnose, Therapie u. Prophylaxe der Malaria. M. m. Woch. N. 31. Feldärztl. Beilage.
1920 Derselbe, Neuere Probleme der Mal.-Forschung. Berl. kl. W. 28/29.
1919 ZONDEK, S. G., Erfahrungen über Malaria bei Chininprophylaktikern. Sonderabdr. a. d. B. kl. Woch. N. 21.

Schwarzwasserfieber.

Von

Hans Ziemann,

a. o. Prof. an d. Universität Berlin. Generalarzt a. D.

Mit 13 Abbildungen im Text und 1 farbigen Tafel.

Es sei nun einer Folgekrankheit der M. gedacht, welche besonders für den Tropenarzt von der allergrößten Bedeutung ist, aber auch vom allgemein pathologischen Standpunkt aus tiefstes Interesse erfordert, des sog. Schwarzwasserfiebers. Handelt es sich hierbei doch um eins der schwierigsten und kompliziertesten Kapitel der menschlichen Pathologie. Wir vermeiden hier mit Absicht den Ausdruck „Komplikation der Malaria".

Im Folgenden sei nun der Versuch gewagt, an der Hand von eigenem, leider sehr reichhaltigem Material und unter kritischer Sichtung einer riesigen Literatur ein möglichst klares Bild über dieses vielfach noch so dunkle Gebiet zu geben.

A. Bezeichnungen, Begriff, Geschichtliches.

Synonyme. Febris biliosa haemoglobinurica, Blackwater fever, Bilious haemoglobinuric fever, Fièvre bilieuse hématurique, oder richtiger hémoglobinurique, (Fièvre ictérohémorrhagique, Fièvre bilieuse grave). Am richtigsten wäre, wie wir noch sehen werden, der Name „akute Hämolyse bei oder nach Malaria".

Indes dieser Name wäre zu lang, und die Bezeichnung „Schwarzwasserfieber" hat sich schon eingebürgert.

Dasselbe ist bedingt durch akutesten Blutzerfall. Wir haben ja auch schon bei der gwöhnlichen M. einen erheblichen Blutzerfall. Indes bei M. betrifft der Zerfall der r. Bl. **zunächst** und hauptsächlich die infizierten, und die Infektion wird durch Ch. und vor allem die Schutzkräfte des Organismus (Antikörper) im Zaum gehalten, während bei Schw. sowohl etwa infizierte wie nicht infizierte r. Bl. gleich von vornherein in größter Zahl und in kürzester Zeit zugrunde gehen. Wir können daher, um einen rohen Vergleich zu benutzen, die Malaria-Hämolyse bei latenter Infektion einem Glimmen unter der Asche vergleichen, bei akuter Malaria einem gewöhnlichen Hausbrande, bei dem die emporschlagenden Flammen gleich immer wieder durch Wasser erstickt werden, bei Schw. einem rasenden, durch Sturm angefachten, durch Wasser nicht gelöschten Brande. Derselbe hält an, bis der Sturm aufhört und die Reste des Baues den Flammen kein passendes Feuerungsmaterial mehr geben.

Das bei Schw. massenhaft frei gewordene Hb. geht in Lösung über und gelangt, wenn die Leber das Hb. nicht mehr in Gallenfarbstoff umwandeln kann, durch die Nieren im blutig gefärbten Urin zur Ausscheidung. **Klinisch** erinnert das Schw. daher auch in vielen Punkten an die gewöhnliche paroxysmale Hämoglobinurie; das heißt,

es kommt zu der Hämoglobinurie unter mehr oder weniger plötzlichem Anstieg der Temperatur, begleitet meist von Schüttelfrost, Erbrechen, Milz- und Lebertumor und gefolgt von Ikterus. Die Unterschiede und die eigentliche Definition werden weiter unten erörtert. Wie wir ebenfalls noch sehen werden, kommt es in manchen Fällen gar nicht zur Ausscheidung des im Serum gelösten Hb. durch die Nieren, sondern nur zu vorübergehender Hämoglobinämie.[1])

Zum Verständnis des Folgenden diene der Hinweis, daß ja auch in Gegenden, in denen Schw. sich nicht findet, Hämoglobinurie, bedingt durch die verschiedensten Umstände, auftreten kann, deren Erforschung betreffs der innersten Ursachen z. T. noch ebenso wie beim Schw. die allergrößten Schwierigkeiten darbietet. Man kann diese Hämoglobinurieen einteilen in solche mit exogener, endogener und vorläufig noch unbekannter Ursache.

1. **Exogene Ursachen** können sein

a) anorganische und organische Gifte.

Hierzu gehören z. B. Acidum sulfuricum, carbolicum, chromicum, oxalicum, silicicum, Arsenwasserstoff, Glyzerin, Chloroform, Gallensäuren, Strychnin, Tannin, Saponin, Alkaloide wie Rizin, Crotin, Abrin, frische Pilze wie Morcheln (*Helvella esculenta*) (vgl. Boström), Amanita phalloides, Extractum filicis maris. In Kamerun (Westafrika) wurde mir auch eine Pflanze gezeigt, deren weingeistiger Auszug von den Eingeborenen als Gift benutzt wird und Hämoglobinurie bedingen soll, *Ophiocaulon cissampeloides* Planch (Hoock). Dazu kommt noch das Gift von Schlangen, Bienen usw.

Methämoglobinurie können unter anderen bedingen Kalium chloricum, Jod, Brom, Äther, Phenylhydrazin, Pyrodin, Anilin, Phenazetin, Pyrogallol, Naphthol, Betanaphtol (z. B. bei Scabies — Therapie mit 15% Salbe), Toluylendiamin, Nitrobenzol, Nitroglyzerin, Terpentin.

Außerdem wäre unter a noch zu erwähnen die Hämolyse nach Übertragung lackfarben gemachten oder artfremden Blutes.

b) infektiöse Keime

z. B. bei schwerer Sepsis, Tetanus, Gasbrand, Ankylostomiasis, Malaria (und bei Tieren Piroplasmose) usw.

2. **Endogener Art** sind voraussichtlich Störungen des inneren Stoffwechsels bzw. Wirkungen gewisser Abbau- oder Zerfallsprodukte infolge von Verbrennungen, Erfrierungen, Märschen, Resorption von Blutextravasaten, Schwangerschaft. Über paroxysmale Hämoglobinurie vgl. weiter unten.

3. **Ungeklärten Ursprungs** ist in der menschlichen Pathologie (abgesehen von dem ganz sporadischen Falle von Meyer-Beetz) noch der Icterus haemolyticus, wo wir in der Milz den hämolytischen Faktor zu suchen haben.

Die nächsten Jahre werden zeigen, ob man nicht auf anderer Grundlage noch eine neue Einteilung wird vornehmen müssen. Es wäre recht wünschenswert, wenn die Schw.-Forschung sich noch mehr als bisher der vergleichenden Untersuchung aller dieser Hämoglobinorieen befleißigen würde.

Von all den oben erwähnten Erkrankungen unterscheidet sich nun Schw. schon ätiologisch dadurch, daß es, wie wir zunächst noch vorsichtigerweise sagen wollen, mindestens fast ausschließlich nur bei Leuten auftritt, welche bereits durch M.-Pa. infiziert waren oder noch sind. Wir werden die ätiologische Bedeutung der M. weiter unten noch ausführlich zu erörtern haben.

Beobachtet ist es schon seit manchen Dezennien. Z. B. soll es beim Bau des Kanals von Korinth stark aufgetreten sein, wo die Arbeiter viel Entbehrungen und Strapazen zu überwinden hatten, ebenso beim Bau der Bahnen im Kongo-Gebiet, wo nach mündlichen Mitteilungen französischer Ärzte besonders viele Anamiten daran gestorben sein sollen.

Bekannt geworden sind auch die starken Verluste des chinesischen Heeres im Jahre 1885 an der Grenze von Tongking und der chinesischen Provinz Kwangsi.

[1]) Blacklock (1923) schlägt für letztere Fälle den Namen „occult Blackwater"-fever vor. Klinisch und ätiologisch bilden sie mit den ersteren eine Einheit.

Ich selber habe mehrfach eine gewisse Häufung von Fällen in manchen Orten und zu manchen Zeiten in Kamerun feststellen können, ohne aber dort und beim Studium der Literatur den Eindruck gewinnen zu können, daß wir bei Schw. von Epidemien im eigentlichen Sinne des Wortes reden können.

Bisher habe ich noch stets sog. „Schwarzwasserfieber"-Häuser, deren Bewohnen unweigerlich Schw. bedingen sollte, als nur stark heimgesucht durch M. Anophelinen feststellen können.

Ich selbst habe häufig genug in solchen Häusern bei genügendem Mückenschutz und ausreichender Ch.-Prophylaxe ohne jeden Schaden übernachtet.

Meines Wissens hat BÉRENGER-FÉRAUD 1874 als erster das Schw. als eine Krankheit erkannt, die in ätiologischer Beziehung zur M. steht. In gleichem Sinne arbeiteten PELLARIN, CORRE und andere Franzosen. Auf den Anteil TOMASELLIS werden wir noch später zurückkommen. Vor diesen Forschern war das Schw. wohl vielfach mit Gelbfieber verwechselt worden, um so mehr, da Schw. auch in Gelbfiebergegenden vorkommen kann.

Häufiger scheint es gar nicht richtig erkannt zu werden. (Vgl. auch BLACKLOCK [1923] und C. SEYFARTH [1918].)

B. Geographische Verbreitung.

(Dieselbe wird außerdem noch im Text an verschiedenen Stellen gestreift werden.)

Europa.

Noch jetzt ist es relativ häufig in Griechenland. PAMPOUKIS will in Athen unter 300 Fällen von Perniziosa 156 Schw.-Fälle gesehen haben. Während des Weltkrieges ist es auf dem Balkan mehrfach bei den nichtakklimatisierten, z. T. großen Anstrengungen ausgesetzten, malariainfizierten Soldaten Mittel-Europas beobachtet worden, z. B. nach PIELSTICKER auch in Rumänien. Nach C. SEYFARTH (1918) soll es auch in S.-O.-Bulgarien und in der Gegend von Saloniki häufiger sein, als man früher glaubte. Nicht ganz selten ist es auch in Süditalien und Sardinien.

Während der schweren M.-Epidemie in Wilhelmshaven, gelegentlich der Hafenbauten in den 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts, soll es auch dort ganz vereinzelt vorgekommen sein. Daß sporadische Fälle jetzt noch in Nordeuropa entstehen können, beweist der weiter unten zu erwähnende Fall von OTTO in Hamburg, ferner der von VAN DER HORST, LANGER (1924) in Prag und v. V. SCHILLING und JOSSMANN (1924) in Berlin.

Wir sehen hier natürlich ab von den Rezidiven nach Europa heimgekehrter, malariainfizierter Tropenbewohner.

Afrika.

Recht selten schien es früher in Algier zu sein, trotzdem dort schwerste M. vorkommt. BRAULT beobachtete dort nur einen Fall, etwas häufiger die Gebrüder SERGENT, z. B. in Palikao im Distrikt Oran (im Jahre 1913 vier Fälle, von denen einer nach MONDELIN früher an M. gelitten haben soll). Nach COSTE soll es mehr in der M.-Gegend von Arzew vorkommen.

PARROT zeigte sogar, daß es in Algier durchaus nicht so selten wäre, wie man früher annahm. Am meisten betroffen sind die Gegenden in der Nähe des Meeres, bzw. in der Gegend der Flußtäler mit starker, feuchter Hitze, wo sich nach GOUZIEN auch ziemlich häufig Leberanschoppung findet.

In Ägypten sind ganz vereinzelte Fälle vorgekommen:

Am häufigsten ist es an den Küsten von Unterguinea (im Gebiet der englischen Ölflüsse und in Kamerun), nach BIANCHINI und MENSE auch im Kongogebiet (MENSE sah es am mittleren Kassai und unteren Ubangi schon bei den ersten dort Aufenthalt nehmenden Weißen). Nach RODHAIN findet es sich am Uelle besonders in der trockeneren Jahreszeit.

In Kamerun sollte es nach F. PLEHN, der sogar 1 Schw. auf 12 M.-Fälle sah, immer mehr zunehmen. Es traf dies indes nur für diejenige Zeit zu, als die Kaufleute, die früher ihren Handel

auf den verankerten Schiffen getrieben, diese relativ m.-freien Wohnsitze verließen und sich unter den m.-infizierten Eingeborenen niederließen. In Kaolack (Oberguinea, Senegal-Gebiet) tritt es nach Delbreil (1923) milde auf.

Häufiger findet es sich auch in einigen Gegenden Madagaskars, wie z. B. auf der Insel Nossibé, wo nach Davidson auf etwa 4 M.-Fälle schon ein Schw. kam. Seit 1904 ist mit der dort früher unbekannten M. auch das Schw. auf den Hochebenen Abessiniens und Madagaskars vorgekommen. Etwas seltener wie in Nieder-Guinea ist es schon an der Ostküste des tropischen Afrika. Vgl. die wertvollen Medizinalberichte über die Deutschen Schutzgebiete.

Auch im Shirehochland, in den Hochländern am Nyassasee und in Mashonaland wurde es beobachtet. Daniels fand dort vom Juni 1899 bis Juni 1900 unter den Europäern einen Prozentsatz von 8%, bei den Indern von 1% erkrankt. Hearsey sah im Nyassaland 1909 noch 19 Fälle mit 3 Todesfällen. Neuerdings soll es dort schon abnehmen. Balfour fand es auch in den Gegenden des weißen Nil, südlich von Faschoda, wo Ensor unter 180 Europäern und Ägyptern in einem Jahre 19 Fälle beobachtete. Auf der Insel Réunion soll es nach Merveilleux noch milder als an der Ostküste Afrikas auftreten.

Eine Zusammenstellung der englischen Regierung ergibt für das tropische Afrika für das Jahr 1913 folgende Zahlen:

	Fälle	Mortalität in %
Goldküste	21	33,3
Sierra Leona	10	10
Süd-Nigeria	21	23,8 (1 kann Gelbfieber gewesen sein)
Nord-Nigeria	17	35,29
Ostafrika Protektorat	15	26,6
Uganda	58	20
Nyassaland	7	14,2

Nach Fatome ist es auch auf den Capverdischen Inseln zuweilen beobachtet worden.

Asien.

Ziemlich selten war es vor dem Weltkriege in Kleinasien und Palästina. In letzterem Lande hat es nach Mühlens in der Gegend von Jerusalem abgenommen. Jedoch werden dort noch jeden Herbst einige Fälle beobachtet. Auch soll es nach Gurney-Masterman im südlichen Palästina bei Eingeborenen nicht selten vorkommen. Bekannt ist es in der Ebene um Jaffa und bei Cäsarea, besonders aber im Jordantal, nach meinen Erkundigungen besonders in der Gegend des Hule-Sees.

In Ostindien soll es häufiger sein in der Gegend der fieberberüchtigten Duars und des Terai am Fuße des Himalaya-Gebirges.

In Bombay fand es Bentley selten, Stokes (Paludism, Nr. 2, S. 98) in den Zentralprovinzen gar nicht. Nach Stephens ist es aber in Ostindien doch verbreiteter als man früher glaubte. Dort soll es angeblich erst seit dem letzten Viertel des vorigen Jahrhunderts beobachtet sein? Auf Ceylon beobachtete Castellani (vgl. Chalmers und Castellani (1919) Monographien) in 12 Jahren nur 2 Fälle.

Es sucht Assam heim und fehlt nach Fink nicht ganz in Burma. Auch Tongkin und Südchina ist nicht ganz verschont. Vgl. Jefferys und Maxwell (Diseases of China). In Siam ist es nach Mendelson (1919), außer im Oberlande, selten.

In den Straits Settlements ist es nach Hintze selten. Daniels sah auch in der schwersten M.-Gegenden keinen Fall, Watson einen in Klang. Nach den englischen Medizinalberichten von 1912 soll es aber neuerdings zunehmen. Formosa ist ebenfalls betroffen, besonders der südliche und östliche Teil.

Selten ist es in Holländisch-Indien, häufiger in Neuguinea, wo es von Schellong studiert wurde. Vgl. auch hier die Deutschen Mediz. Berichte. Maurer und Schüffner[1]) haben es in Holländisch-Indien überhaupt s. Z. nicht gesehen, auch Zellweger nicht auf Sumatra, wenigstens nicht bei Europäern. Letzterer sah es bei einem durch M. geschwächten Javanen. Fiebig fand dort im ganzen 30, van der Scheer 7 Fälle, darunter einen bei einem 4jährigen Kinde, das angeblich früher nie an M. gelitten und nie Ch. genommen hatte. de Haan erlebte in Java von 1901—1903 nur 7 Fälle.

[1]) Vgl. betr. Schüffner (1918) auch Literatur.

Nach einer mir freundlichst gesandten Zusammenstellung des Kolonialinstitutes, Abteilung für Tropenhygiene, in Amsterdam, kamen in Semarang in verschiedenen Jahren Schw.-Fälle vor (1908 noch 11 Fälle), ferner in Benkoelen und in Holländisch-Neuguinea, sodann in Japara, Djember, Medan und 1913 auch viele Fälle in Sibolga. Nach KIEWIET DE JONGE soll es in Niederländisch-Indien überall Schw. geben, wo wichtige M.-Herde sind, z. B. auch häufig in Tjitjatlap. Angeblich wurde es auch auf den Neuen Hebriden beobachtet.

In Amerika

ist es etwas häufiger in den Niederungen des Orinokko und seiner Nebenflüsse, wo es auch bei Eingeborenen, z. T. in schwerster Form, vorkommen soll (!), häufig auch nach DA MATTA am Amazonenstrom. In Französisch-Guayana fand THÉZÉ es selten. In Mittel-Amerika ist nach SANTA MARIA besonders der Ort Mompox in Columbia, berüchtigt durch seine schwere M., betroffen. In der assanierten Panama-Kanalzone ist es selten geworden, während es nach MUÑOZ (1920) in Honduras noch häufiger ist. Betr. Südamerika vgl. auch MÜHLENS (1919), D. m. W. N. 50 und (1920) N. 8 u. 13.

Auf Haiti sahen ROBERTSON und MORE (1923) unter 626 Fällen von M. in 2½ Jahren nur 13 Fälle (die sie als Ausdruck einer perniziösen Form der M. auffaßten).

In Nordamerika findet man es im Flußtale des Mississippi, ferner im Süden der U. S., in Alabama, Georgia, Texas, Louisiana und Florida.

C. Beteiligung der einzelnen Rassen.

1. Die weiße Rasse.

Absolute Immunität gegen Schw. findet sich bei keiner Rasse. Am meisten scheinen die Europäer betroffen zu sein, gleichviel, ob es sich um Germanen, Romanen, Slawen oder Semiten handelt.

LOVELACE beobachtete in Brasilien, daß 41% seiner Schw.-Fälle auf die spanischen Juden, die sog. Spaniolen, entfielen. Die armenischen Händler fand ich in Afrika relativ häufig betroffen.

In Mozambique (Ostafrika) sah ST'ANNA griechische Kleinhändler und auch die aus Madeira stammenden Landarbeiter nicht selten erkranken. Für die letzteren hatte also auch das subtropische Klima ihrer Heimat keinen relativen Schutz erzeugt. In allen diesen Fällen spielt hygienischer Tiefstand und enges Zusammenwohnen mit den eingeborenen Pa.-Trägern eine Rolle.

2. Farbige.

Neger.

PANSE schien früher ein Vorkommen bei Negern überhaupt zu bezweifeln und nahm Verwechslung mit Hämatochylurie an. Indes sind zweifellos Fälle bei Negern von HENLEY, A. PLEHN, VIEDTH und MENSE beobachtet worden. Ich selbst sah in Kamerun 2 Fälle bei Togonegern aus Ober-Guinea in dem hochendemischen Küstenlande Kameruns, KÜLZ 1 Fall bei einem fieberkranken Bootsneger nach Ch.-Einnahme.

Dasselbe erzählten mir zwei sehr zuverlässige Kaufleute in Kamerun bezüglich ihrer Negerdiener aus Togo, bei denen, wie in meinen Fällen, sich das Schw. im Anschluß an M. + Ch. entwickelt hatte. FISCH und WICKE beobachteten es in Ober-Guinea ebenfalls, wenn auch selten. Indes kam es in allen Fällen stets zu rascher Genesung. Auch VORTISCH sah es in Ober-Guinea bei einem älteren, angeblich an M. erkrankt gewesenen Neger (nach Ch.) auftreten. Ferner berichtet GRAHAM aus Süd-Nigeria über 6 Fälle bei Negern in der Zeit von 1907—1911,

CONNALL (1922) aus Nigeria über 1 Fall bei 1 Nigeria-Mann bei im ganzen 28 Fällen.

In dem hochendemischen Kamerun selbst habe ich trotz allen Nachforschens bisher noch keinen einzigen Fall bei eingeborenen Kamerun-Negern feststellen können, ebensowenig BRODEN am Kongo bei

dortigen Eingeborenen. Bemerkenswert ist aber, daß nach meinen Aufzeichnungen Hottentotten, die aus ganz malariafreier Gegend Südwestafrikas nach Kamerun versetzt waren, trotzdem sie dort in geradezu entsetzlicher Weise an M. zu leiden hatten und sehr viel Ch. nehmen mußten, nicht an Schw. erkrankten

In Ostafrika soll es nach JUNGELS in der Ulanga-Ebene in schweren Fieberjahren häufig sein. Er selbst beobachtete 2 Fälle bei Eingeborenen, von denen einer nach 0,5 g Ch. starb. Auch SCHUMACHER beobachtete 1910/11 in Tanga in Deutsch-Ostafrika einen leichten Fall bei einem Negerknaben von 3 Jahren mit nachgewiesener T. (der 0,1 g Ch. genommen hatte). Dagegen konnte im Nyassalande STANNUS in 8 Jahren keinen einzigen Fall bei Eingeborenen feststellen. Im östlichen Sudan in der Provinz Bahr el Gazal sah ENSOR, der dort unter 180 Europäern und Ägyptern in einem Jahre 15 Fälle beobachtete, ebenfalls keinen einzigen bei den Eingeborenen, obwohl dieselben viel an M. litten, ebensowenig WELLMAN in Portugiesisch-Westafrika, in Angola. (Auch dort war, wie in Kamerun, An. funestus vorhanden.)

Dagegen wären nach DE GRÉVY 20 von den Antillen eingeführte Neger im Kongogebiet erkrankt. Auch MONCORVO jr. sah zwei Fälle bei Negern in Rio de Janeiro. DEADERICK erwähnt unter 34 Fällen am Panamakanal 2 bei Negern und 2 bei Mulatten, die an wiederholten M.-Anfällen gelitten hatten. Nach DEEKS und JAMES war es am Panamakanal indes bei erwachsenen Eingeborenen, die relative M.-Immunität gewonnen hatten, fast unbekannt. CONNALL (1916) sah es in Westindien unter 39 Fällen 3mal bei westindischen Negern, 1mal bei einem westafrikanischen.

LOVELACE beobachtete in Brasilien unter 493 Fällen sogar nur 2 bei Vollblutnegern und 3 bei Mischlingen.

Lehrreich ist auch folgende Tabelle (nach DEEKS und JAMES).

Anzahl der Schwarzwasserfieberfälle auf 1000 und Jahr im Ancon-Hospital (Panamakanal).

Rasse	1905	1906	1907	1908	1909
Amerikaner	3,30	1,90	0,70	0,39	0,48
Europäer	5,00	5,50	1,25	5,88	11,36
Neger	0,33	0,59	0,28	0,00	0,25

Wir sehen also das außerordentliche relative Verschontbleiben der Negerrasse.

In Algier waren die eingeborenen Araber und Berber nach PARROT immun. (?) Vgl. aber Abschnitt B, Afrika. Auf Madagaskar hat KERMORGANT nicht nur bei Europäern sondern auch bei Eingeborenen 25 Fälle, darunter 6 mit tödlichem Ausgang, festgestellt. Wir sahen aber schon im vorigen Abschnitt, daß die Hochebenen Madagaskars früher malariafrei waren.

Asiaten.

In Ostafrika erkrankten Indier (vgl. Medizinalberichte der deutschen Schutzgebiete) häufig. HOWELL hatte unter seinen 11 Fällen 8 Eingeborene Indiens.

In Ostindien erkranken am meisten die Europäer, dann folgen die eingeborenen Babus aus den weniger m.-reichen Gegenden. FORSYTH beobachtete aber auch unter den eingeborenen Indiern 5 Fälle. FINK fand in Burma unter den von ihm gesammelten (44) Fällen außer Europäern, 4 eingewanderten Gurka und 1 Punyabi, auch Eingeborene, aber nur, wenn sie schon M. gehabt hatten. Beim Eisenbahnbau zeigten sich dort die Indier nur ein Viertel so empfänglich, wie die Europäer, während die Chinesen ebenso empfänglich waren wie die letzteren. FLETCHER sah in den Vereinigten Staaten unter 18 Fällen 6 bei Indiern, während die Europäer 8mal, die Chinesen 3mal und die Japaner 1mal betroffen waren. Wir müssen aber bei der Statistik über Indier berücksichtigen, daß die Bevölkerung dort alle möglichen Rassen und Mischrassen umfaßt, und daß die Statistik sich auf epidemische, endemische (schwach- und hochendemische) Gegenden verteilt. In Indo-China wurden in Tongkin von KERMORGANT 113 Fälle bei Eingeborenen beobachtet mit 27 Todesfällen, während auf 78 Fälle bei Europäern nur 12 Todesfälle entfielen. Wir haben aber schon früher gesehen, daß man in Tongkin stellenweise mit epidemischer, nicht endemischer M. zu rechnen hat. Die Japaner wurden auf Formosa, wenn auch nach MINE meist erst nach 1½—3

Jahren, von schwerem Schw. betroffen, in zweiter Linie nach HATORI die Chinesen, in dritter Linie die Einwohner, soweit sie von Einwanderern Südchinas stammten, erst in vierter Linie die eigentlichen Eingeborenen. Chinesen erkrankten nach BRODEN auch häufig am Kongo.

Südseebewohner.

In Deutsch-Neuguinea wurde es in Rabaul nach WIEK (Medizinalberichte über die deutschen Schutzgebiete 1909/10) ebenfalls bei Farbigen beobachtet. Die Malayen sollten ebenfalls nicht ganz immun sein.

Indianer

dagegen können scheinbar wie Europäer erkranken. ROTSCHUH sah derartiges in Managua bei Indianern, die sich im Tiefland infiziert und noch nie Ch. genommen hatten.

Schlußbemerkung.

Bei künftigen Untersuchungen über die Beteiligung der einzelnen Rassen und der einzelnen Individuen ist weit mehr als bisher die Herkunft, ob eingewandert oder eingeboren, und ob stammend aus hochendemischem oder epidemischem M.-Gebiet, zu prüfen.

D. Statistisches.

1. Beziehungen zur Dauer des Aufenthalts in Schwarzwasserfiebergegenden.

Bemerkenswerterweise tritt Schw. meist erst nach längerem Aufenthalte in Schw.-Gegenden auf, um nach eingetretener relativer M.-Resistenz immer seltener zu werden. Besonders während des 2.—3. Jahres wächst diese Neigung zu Schw.

Unter den 158 Fällen von BÉRENGER-FÉRAUD trat 1 nach dreimonatigem Aufenthalt in einer Schw.-Gegend auf, 10 während der ersten 12 Monate, 42 während des 2., 79 während des 3., 37 während des 4., 9 während des 5. Jahres und 8 während der folgenden. A. PLEHN und ich selbst kamen in Kamerun zu ähnlichen Resultaten. BIANCHINI sah am Kongo während des ersten Jahres die Europäer nur selten erkranken. 98% der Fälle entfielen auf das 2. und 3. Jahr.

In Senegambien wurden von 100 Kranken 6 im ersten Jahre des Aufenthalts betroffen, 22 im 2., 43 im 3., 20 im 4., und 9 nach länger als 4jährigem Aufenthalt. ROGERS sah in Ostindien Ähnliches.

In einem Falle sah ich bereits nach 6wöchigem Aufenthalt in Kamerun Schw. bei einem Kaufmanne, der seit Ankunft ständig an nicht sachgemäß behandelter M. gelitten und unter trostlosen äußeren Verhältnissen gelebt hatte. In einem Falle ist es sogar unmittelbar nach Ankunft im Kongogebiet, etwa 27 Tage nach dem Verlassen einer m.-freien Gegend Belgiens, gleichzeitig mit dem ersten Fieber aufgetreten (MENSE).

Ein mir bekannter Kaufmann erkrankte schon 20 Tage nach seiner ersten Ankunft im Kongo gleichzeitig mit M. an Schw., nachdem er allerdings längs der westafrikanischen Fieberküste eine mehrwöchentliche Seefahrt durchgemacht hatte. Der Betreffende hatte auch starke geschlechtliche Ausschweifungen hinter sich. Auch WALDOW sah in Kamerun (Jahresbericht 1910/11) einen Fall nach Perniziosa bereits nach mehrwöchigem ersten Aufenthalt in der Kolonie eintreten.

In den Fällen NOCHTS schwankte die Zeit zwischen Ausbruch des ersten Fiebers und dem Schw. zwischen 24 Tagen und 4 Jahren.

DEEKS und JAMES berichten vom Panamakanal, daß es in früheren Jahren eher nach einem kürzeren Aufenthalt eintrat als später, was mit dem zunehmenden Komfort und den Ch.-Prophylaxe zusammenhinge.

Tabelle über Verteilung des Schwarzwasserfiebers am Panamakanal nach jeweiliger Aufenthaltsdauer (nach Deeks und James)

	1905	1906	1907	1908	1909
Prozentsatz der Fälle unter 12 Monaten Aufenthalt	84,2%	65,8%	55,5%	24,3%	12,5%
Prozentsatz der Fälle über 12 Monate Aufenthalt	15,8%	34,2%	44,5%	75,7%	87,5%

Will man zu wirklich richtigen Resultaten kommen, darf man nur größere Zeiträume bei derselben Bevölkerung betrachten und fragen, wieviel Prozent Schw.-Fälle kamen unter je 100 Köpfen vor im ersten, im zweiten Halbjahr, im zweiten, dritten und vierten Jahre?

Nach einer derartigen Zusammenstellung von Stephens über 1050 Fälle aus gleichbleibenden Bevölkerungsmengen verteilen sie sich

in den ersten 6 Monaten auf	7,2%,	im dritten Jahr auf	24,9%,
im ersten Jahr auf	21,3%,	„ vierten „ „	9,7%,
„ zweiten „ „	33,0%,	„ fünften „ „	4,0%.

Hieraus ergibt sich, daß, wie ich auch in Kamerun immer wieder sehen konnte, nach einem längeren als dreijährigen Aufenthalte in einer Schw.-Gegend die Erkrankungen schneller abnehmen, und daß sie am häufigsten während des 2. und 3. Jahres sind.

Zuweilen kommt es auch noch nach sehr langem Aufenthalt in Gegenden mit schwerster M., wo also wiederholte M.-Infektion möglich ist, zu Schw.

Howard beobachtete einen solchen Fall in Ostafrika, wo der Betreffende, mit Ausnahme eines schon länger zurückliegenden 2jährigen Aufenthalts in Europa, 24 Jahre in den Fiebergegenden Ostafrikas gewesen war (anfangs viel, später wenig Fieber) und im Anschluß an Fieber + Ch. Schw. bekam. Im Blute zwar keine Pa. aber deutliche Mononukleose.

Daß es unter Umständen noch Jahre nach dem Verlassen einer Malariagegend entstehen kann, beweist vielleicht ein Fall von Bassett-Smith, wo der Patient 2 Jahre an der westafrikanischen Küste als Ch.-Prophylaktiker fieberfrei geblieben war und 5 Jahre nach dem Verlassen der Fieberküste an leichter Hämoglobinurie erkrankt sein soll[1]).

2. Verteilung des Schwarzwasserfiebers auf die einzelnen Jahreszeiten.

Die Mehrzahl der Autoren betont, daß der Gipfel der Schw.-Kurve sich an den der M. anlehnt. Dieses Verhalten in der jahreszeitlichen Verteilung wird natürlich deutlicher in Gegenden mit Saisonmalaria sein als in solchen mit hochendemischer. Deaderick beobachtete das unter 134 Fällen in Hot Springs in Arkansas U. S. (Gipfel September/Oktober). Ähnliches wird in den Jahresberichten von Uganda (Ostafrika) gesagt, ferner von Soromenho (1923) bez. Portugiesisch-Ostafrika, ebenso von Rogers in Ostindien. Broden sah im Kongogebiet 24 Fälle in der Regen-, 13 in der Trockenzeit. Nach Gouzien und Grienwank macht es sich dagegen in Franz.-Westafrika besonders beim Auftreten der kalten Winde in der trockenen Jahreszeit (Ende September) bemerkbar. Auch in Deutsch-Ostafrika, und besonders in Kamerun, wurden häufig genug Fälle auch in der Trockenzeit beobachtet und auch in dem gebirgigen, kühlen und gesunden Innern. Da in einer Gegend mit hochendemischer M. eine Infektion das ganze Jahr hindurch in der Ebene erfolgen kann, darf das nicht wundernehmen. Dasselbe sah Goebel (1920) im Katanga-Gebiet (belg. Kongo).

[1]) In einem Falle leichter Impf-T. sahen V. Schilling u. Jossmann (1924) schon nach 16 T. duplicata-Anfällen im Anschluß an 1 g Ch. in malariafreier Gegend 1 Schw.-Anfall. Kl. Woch. (1924).

M. G. BARRETO fand Schw. in Angola (Westafrika) sogar relativ häufig in einer Höhe von 1500 bis 2000 Fuß (in den Monaten Februar bis Juni).

Auch nach GRALL (1917) (vgl. Lit. unter Therapie bzw. Kriegs-malaria) trat während des Weltkrieges in Mazedonien (1916) Schw. eher in der kälteren Jahreszeit auf.

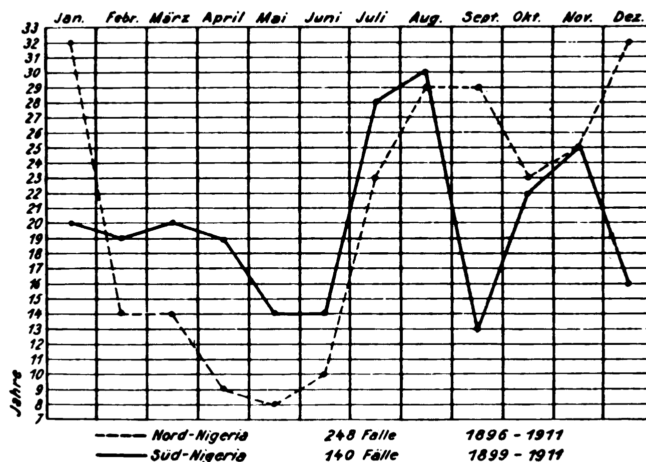
Ähnliches berichteten vom Balkan C. SEYFARTH (1918) und GASKELL (1920) (Gipfel hauptsächlich im Herbst und Winter des 2. Jahres), ferner PHEAR (1920), WIENER (1917) (besonders nach T.). Vgl. auch KANDELAKI (1917) bezüglich des Araxtales in SO.-Rußland.

Wir müßten also in solchen Fällen, wenn es sich stets um echtes Schw., nicht etwa paroxysmale Hämoglobinurie handelte, in der Kälte einen ev. schwächenden und daher zu Schw.-Hämolyse disponierenden Faktor erblicken.

Daß in der m.-freieren Trockenzeit ein erhebliches Sinken in der Schw.-Kurve zu bemerken sein **kann**, geht auch an der Hand eines großen Materials, das von STEPHENS für die englischen **tropischen** Kolonien Nord- und Süd-Nigeria einen längeren Zeitraum hindurch Monat für Monat zusammengestellt worden ist, deutlich aus dem Verhalten der Monate Februar bis Juni hervor. In der zweiten Hälfte des Jahres sind die Kurven weniger deutlich wegen der zuweilen sich findenden Ungleichheit der doppelten Regenzeit und damit der M.-Verteilung (vgl. Fig. 140).

Nach diesem Vorgange von STEPHENS müßten ähnliche Kurven systematisch in allen Schw.-Gegenden angelegt werden, um über diese interessanten Beziehungen weitere Aufklärungen zu schaffen.

Fig. 140.



Verhältnis der Schwarzwasserfieberkurve in Nigeria nach dem Durchschnitt einer Reihe von Jahren (nach STEPHENS).

3. Beziehungen zu den Lebensaltern und Geschlechtern.

Seltener betroffen sind angeblich Kinder und Greise, letztere, wenn sie sich vorher in der betreffenden M.- und Schw.-Gegend akklimatisiert haben. Der relative Schutz der Kinder von Einwanderern kommt wohl nur dadurch zustande, daß Kinder ganz besonders gegen alle möglichen Schädigungen und damit auch gegen M. geschützt werden. Man hielt sie früher für immun gegen Schw.

In einem Falle VINCENZIS rief Ch. es bei einem an M. erkrankten Kinde schon bei der ersten Verabreichung hervor, und dieses Verhalten verschwand auch später nicht. Auch in Kamerun wurden Kinder mehrfach betroffen. Von Fällen bei Säuglingen habe ich allerdings noch nie etwas gehört.

Auch Frauen sind durchaus nicht immun. In der Statistik erscheinen sie weniger, weil sie mehr geschützt werden im Kampfe ums Dasein, und auch ihre Zahl in den Tropen geringer ist als die der Männer.

4. Individuelle Disposition

ist zweifellos vorhanden. Ein einmaliges Überstehen von Schw. hinterläßt durchaus keine Immunität. Im Gegenteil **zeigt sich eine Neigung zu wiederholtem Auftreten des Schw.,** wenn die M. nicht gründlich beseitigt wird. **Eine gewisse hereditäre Disposition** wurde von Tomaselli angenommen. In der Tat kenne ich mehrere Familien, deren sämtliche Mitglieder in Afrika (Kamerun) unter schweren und wiederholten Schw.-Anfällen zu leiden hatten. Gichtische Diathese (Cardamatis), Gaillard, Carvadias, Brumpt), Hämophilie und voraufgegangene Syphilis, die früher mit als disponierendes Moment angesehen wurden, sind nach meinen Erfahrungen ohne Einfluß, jedenfalls ohne direkten.

Dagegen war nach meinen Beobachtungen direkt auffallend, wie besonders häufig europäische Kupferschmiede bei körperlich schwerer Arbeit erkrankten. Es war das besonders zu einer Zeit, als die Betreffenden noch gar nicht oder viel zu ungenügend Ch. genommen hatten. Erdarbeiter, die auch leicht an M. erkranken, scheinen besonders leicht betroffen zu werden.

E. Ätiologie des Schwarzwasserfiebers.

Man hat es früher als Krankheit sui generis betrachtet, bzw. als schwerste Form der M.- oder als Ch.-Intokixation. Wir werden sehen, daß keine dieser Theorien zu Recht besteht.

1. Theorie, daß das Schwarzwasserfieber eine Krankheit sui generis sei,
seiner Zeit auch von Manson vertreten, bedingt durch

a) Besondere Krankheitserreger (noch unerforschte Bazillen bzw. Protozoen!).

Jersin nahm einen besonderen Bazillus als Erreger der Krankheit an, den Bréaudat (Arch. de Méd. Nav. 1896) aber als *Bacterium coli* erkannte. Ebensowenig bestätigten sich die Angaben von Collet (Lancet 1904 20. Dez.) über etwaige Beziehungen des Schw. zum *Bac. megatherium.* Craig dachte an ein ultramikroskopisches Virus. F. Plehn beschrieb zuerst einen Blutpa. als Erreger, der sich ganz zweifellos von den gewöhnlichen Perniziosapa. unterscheiden mußte, der aber später, von keinem anerkannt, wieder in der Versenkung verschwand.

Auch die Mitteilung Fisch's über die ätiologische Bedeutung eines doppelt-konturierten, schwer färbbaren Pa. bestätigte sich nicht. Auch Védy glaubte, daß Schw. auf die Toxinwirkung eines spezifischen Erregers zurückzuführen wäre.

Indes konnte Dudgeon (1920) Jo. of Hyg. B. XIX S. 208 durch Injektion von Schw.-Urin bei Tieren keine pathogenen Erscheinungen, Blacklock (1923) durch Übertragung von Schw.-Blut auf einen Europäer, der sogleich Ch. bekam, kein Schw. erzeugen.

b) Piroplasmen!

Sambon und Foran nahmen — unter Vorbehalt — Piroplasmen, die ja bei Tieren Hämoglobinurie bedingen können, als ätiologisches Moment an. Vgl. neuerdings auch Wright (1920). Ich habe nie bei einem meiner außerordentlich zahlreichen Schw.-Kranken Piroplasmose beobachten können, ebensowenig andere Autoren.

Coles will in einem Fall Gebilde gefunden haben, die an die Koch'schen Plasmakugeln (vgl. das Küstenfieber der Rinder) erinnern, was aber nie Bestätigung gefunden hat.

c) Spirochäten!

Ashburn, Vedder und Gentry beobachteten bei einem Fall in Blutausstrichen Spirochäten, die sehr ähnlich den Pa. des indischen Rückfallfiebers waren, und in einem englischen Jahresbericht findet sich 5mal das Zeckenfieber als auslösendes Moment erwähnt. Auch Anthony hat bei Schw. Spirochäten beschrieben. Schüffner (1918) sah einmal auf Sumatra bei 1 Fall von Schw. neben einzelnen T.-Pa. auch Spirochäten (auch in Leber, Lunge, Nieren), die scheinbar den Erregern von Morbus Weilii ähnelten. Auf Grund des sonst vorliegenden, fast erdrückenden Materials darf

man diese gelegentlichen Spirochätenbefunde als sporadische bzw. Komplikationen erklären. An der westafrikanischen Küste, einem der schlimmsten Schw.-Herde, ist überhaupt Spirochätosis früher unbekannt geblieben. (Wir werden indes auf diesen Punkt weiter unten noch mal zurückkommen). Neuerdings wollen BLANCHARD und LEFROU (1922) in 2 von 3 Schw.-Fällen im Blut Spirochäten gefunden haben, die sie von den SCHÜFFNER'schen trennen, und die auch bei Meerschweinchen-Hämoglobinurie bedingen konnten (!). Indes konnten THOMSON (1923), BLACKLOCK (1923) und LOW & DUNCAN (1923) in sorgfältigen experimentellen Nachprüfungen nie echte Spirochäten nachweisen (Pseudospirochäten). Auch DUDGEON konnte bei 100 Fällen von Schw. nach Balkan.-M. keine Beziehungen zu Spirochäten (auch nicht zur Sp. pallida) sehen. Vgl. betr. weiterer Literatur Lancet vom 22. Dez. 1923, S. 1362.

d) Chlamydozoen als etwaige Erreger!

LEISHMAN hat auf Gebilde in Leukozyten im Blute von Schw.-Kranken hingewiesen, welche möglicherweise Chlamydozoen seien. Es sei nicht unmöglich, daß diese auch von Insekten übertragen würden. Vgl. Taf. V Fig. 53 und 54, wo auch auf Ringformen dieser Gebilde hingewiesen ist. Ähnliche Formen hatte CONYNGHAM angeblich bereits vorher bei M. gesehen.

LALOR wollte ebenfalls angeblich parasitäre Gebilde in mononukleären Leukozyten in ätiologische Beziehung bringen, während sich COLES gewissen Zelleinschlüssen in großen mononukleären Leukozyten gegenüber zurückhaltend äußerte, ebenso DE LANGEN (1918).

LOW und WENYON sahen aber ähnliche Gebilde wie LEISHMAN auch bei Aphthae tropicae, Filariasis, Anämien, Trypanosomiasis und leugnen mit CASTELLANI die parasitäre Natur dieser Einschlüsse. Sie führen sie z. T. auf aufgenommene Normoblasten, z. T. auch auf chromatinhaltige Pa. zurück und fanden sie in einem schweren Falle von Schw. überhaupt nicht. Den Umstand, daß bei Schw. fast immer ein auslösendes Moment nötig ist, konnte auch LEISHMAN durch seine Annahme nicht erklären.

Nachdem bereits THOMSON die betreffenden Zellen als degenerierende, gewöhnliche Mastzellen bezeichnet hatte, beschrieb sie V. SCHILLING mit Recht als basophile Granulozyten, deren Granula bei mangelhafter Fixierung (z. B. Alkohol statt Azeton) weniger in Erscheinung treten, und leitet die größeren „Einschlüsse" LEISHMAN's mit LOW und WENYON von Normoblastenkernen ab, während die kleineren die gewöhnlichen Plasmosomen FERRATA's seien. Die betreffenden Zellen sind bei Reizung des hämopoetischen Systems auch sonst nicht ganz selten im peripheren Blute zu sehen.

e) Helminthiasis, Azidosis, Kalkgehalt des Trinkwassers, paroxysmale Hämoglobinurie!

Man hat auch aus dem Umstande, daß man zufällig bei Schw.-Kandidaten Tänien bzw. Ankylostoma fand, geschlossen, daß diese Pa. die hämolytische Disposition bei M.-Kranken bedingten. Man sieht aber häufig genug M.-Kranke mit Darmpa., ohne daß Schw., selbst bei Ch.-Therapie, einträte und umgekehrt Schw.-Kranke ohne Darmpa.

MCGILCHRIST war geneigt, in der Azidosis des Blutes ein auslösendes Moment zu sehen, ohne dafür Beweise erbringen zu können, ähnlich auch WRIGHT.

Nach BASS und JONES sollte die Hämolyse bei Schw. auf der besonders starken Zufuhr von Kalksalzen in Trinkwasser und Nahrung beruhen. In Gegenden mit Schw. würde als Trinkwasser stark alkalisches Oberflächenwasser benutzt.

Diese Theorie ist unbegründet. In einer so schweren Schw.-Gegend, wie Kamerun, war früher von Europäern überhaupt kein Oberflächenwasser getrunken worden und wenn doch, dann nur in abgekochtem Zustande, in Form von Tee oder Kaffee. Sonst trank man Mineralwässer aus Deutschland und alkoholische Getränke. Es ist auch aus der Literatur nicht bekannt geworden, daß in tropischen Schw.-Gegenden eine Verminderung unserer Krankheit nach Einführen von Tiefbrunnen eingetreten wäre.

NAPIER glaubt, daß es gar nicht von paroxysmaler Hämoglobinurie zu trennen wäre und will eine ähnliche Beziehung wie zwischen Syphilis und paroxysmaler Hämoglobinurie auch zwischen Syphilis und Schw. herbeiführen. (Vgl. oben unter Spirochäten.) Das ist aber nicht möglich, da Schw. oft genug auch bei Nichtsyphilitikern auftritt, und außerdem, wie wir noch sehen werden, die Hämolysine der paroxysmalen Hämoglobinurie bei unserer Krankheit bisher nicht nachweis-

bar sind. Hiernach bestände also zwischen beiden Erkrankungen zunächst noch ein prinzipieller Unterschied.

f) Schwarzwasserfieber und angebliche Sensibilisierung durch das Sonnenlicht!

Als eine der vielleicht möglichen Ursachen führte Hintze die verschiedene photodynamische Energie des Sonnenlichtes an. Hierbei sollten das in den r. B. vorhandene Ch. und die durch die Malaria-Pa. erzeugten Abbauprodukte des Hb. (Gallenfarbstoffe und vor allem Hämatoporphyrin) als sensibilisierende Substanzen dienen können. (Vgl. S. 520.)

Er hält es daher auch für möglich, daß die verschiedene Häufigkeit des Schw. in den verschiedenen M.-Gegenden vielleicht auf die oft sehr starke Verschiedenheit in der Strahlungsenergie der Sonne zurückzuführen wäre.

Halten wir indes daran fest, daß Schw. häufig genug beobachtet worden ist, ohne daß Ch. gegeben worden war, und auch zu Zeiten und in Gegenden, wo, wie z. B. in Kamerun, kein Sonnenstrahl die Regenwolken durchbricht. Die bisherigen Tatsachen sprechen auch nicht dafür, daß ein von dem Hämatoporphyrin chemisch nicht allzu weit abstehender Körper, wie das Malaria- bzw. Blutpigment, ebenfalls als Sensibilisator wirken könnte.

In diesem Zusammenhange sei außerdem noch erwähnt, daß Hausmann bei Sensibilisierungsversuchen in Tieren, die er nach Einspritzung von Hämatoporphyrin dem Lichte aussetzte, gar keine Hämolyse erzielen konnte.

Wenn einige Autoren das Schw. auch auf den Genuß frischer Bohnen zurückführten, so lag augenscheinliche Verwechslung mit „Fabismus“ vor. Vgl. diesen unter Differentialdiagnose.

Die Schwierigkeiten der ätiologischen Forschung führten daher Graham dazu, keine der bisher aufgestellten Theorien als annehmbar erscheinen zu lassen.

2. Theorie, daß Schwarzwasserfieber die schwerste Form der Malaria sei.

Die Franzosen, Schellong und Steudel, auch der Japaner Jada vertraten früher diese Anschauung und verordneten daher Ch. und zwar in sehr hohen Dosen, Steudel zu 6—8 g pro die. St. hatte nur 16—17 % Mortalität gegen früher oft 50 % und mehr. Auch Zlocisti (1919) faßte Sch. als M. auf.

Wir werden aber später noch sehen, daß nicht die Ch.-Behandlung, sondern die gute klinische und symptomatische Behandlung dieses günstige Resultat veranlaßte.

Außerdem sah man bald, daß Schw. nicht nur nach Perniziosa, sondern auch nach T., ja nach Qu. auftreten konnte, und daß es zuweilen auch nach dem M.-Spezifikum, dem Ch., **nicht** verschwindet. Diese Anschauung mußte also verlassen werden. Dagegen ergaben sich doch immer mehr

enge Beziehungen zwischen Malaria und Schwarzwasserfieber.

Allerdings sind diese auch außerordentlich viel umstritten worden.

Vincent leugnete überhaupt jeden Zusammenhang.

Nach einer Zusammenstellung von di Mattei soll Schw. auch in Ozeanien auftreten, wo gar keine M. herrschte. Gewiß kann es sich in m.-freier Gegend finden, aber dann wohl sicher nur bei Leuten, die eine frühere M.-Infektion in M.-Gegenden erworben haben und damit auch ihre Disposition zum Schw. Rogers sah es in Ostindien vorwiegend nur in den Gegenden mit schwerster M., am Fuße des Himalayagebirges in den Duars, wo man einen M.-Index von 100 % findet. di Mattei behauptet auch, ohne genau unterrichtet zu sein, daß es in Algier, wo doch die schwersten M.-Fälle vorkämen, nicht bestände. Vgl. demgegenüber unter „geographischer Verbreitung“.

Wir können jetzt auf Grund eines ungeheuren Materials sagen, **daß Schw. oder wenigstens Neigung hierzu, mindestens in der weit überwiegenden Zahl der Fälle, nur in M.-Gegenden erworben werden kann.**

Nach GRAHAM, der sich auf ein Material von 240 Fällen stützt und auf eine Berichtszeit von 1899—1911, sollen allerdings Jahre mit schwerer M. nicht ebenfalls auch ein vermehrtes Auftreten von Schw. gezeitigt haben, sondern im Gegenteil ein vermindertes Auftreten zeigen. Wir werden weiter unten sehen, daß, selbst wenn die Beobachtungen GRAHAM's richtig sind, dieselben unsere späteren Schlüsse nicht umzustoßen vermögen.

Jedenfalls behauptet die große Mehrzahl der neueren Autoren, daß ganz zweifellos nahe Beziehungen, direkt bzw. indirekt, zwischen M. und Schw. bestehen, LOVELACE konnte das auf Grund von 514 Fällen in Porto Velho in vierjähriger Arbeit ebenfalls feststellen.

Nach DEADERICK stünde Schw. zur M. in demselben Verhältnis wie etwa Tabes dorsalis und Dementia paralytica zur Syphilis. SKELTON spricht sich ähnlich aus wie DEADERICK und sah es immer nur an Orten mit höchster M.-Morbidität.

In den Fällen NOCHT's hatten die Betreffenden alle früher schon an M. gelitten oder litten noch daran. 75 % zeigten auch positiven Pa.-Befund. Auch aus den Medizinalberichten aus deutschen und englischen Kolonien geht hervor, daß es sich fast immer um Leute mit aktiver oder früherer (wohl noch latenter) M. gehandelt hatte, die sich meist schon einige Zeit im M.-Gebiet aufhielten und nicht oder zu wenig Ch. genommen hatten. Vgl. auch GOEBEL (1920).

Bei dem sehr großen Material von DEEKS und JAMES im Ancon-Hospital am Panamakanal hatte es sich in 94,6 % der Fälle um Leute gehandelt, die schon früher wegen M. (meist redizivierender) behandelt worden waren. Bei 75 meiner Fälle war in 60 Fällen klinisch behandelte M. (oft mit vielen Rezidiven) vorhergegangen. Um latente M. vor dem Schw. dürfte es sich wohl in noch weit größerem Prozentsatz gehandelt haben. Auch in 46 Fällen von PARSONS und FORBES (1918) in Mazedonien waren früher stets M.-Anfälle vorhergegangen, ebenso in 136 Fällen von PHEAR (1920).

Um die Beziehungen zwischen M. und Sch. noch deutlicher darzulegen, sei auf folgende Tabellen verwiesen (zusammengestellt von H. ZIEMANN).

Autor	Zahl der Fälle	positiver Parasitenbefund	Bemerkungen
RODENWALDT	1	—	Fall von latenter Malaria
GRATTAN, H. W.	10	3	
DEADERICK	34	14	Alle früher an M. gelitten. 19 noch M.-Siechtum.
LEMOAL	9	1	Es war aber Ch. gegeben worden, wodurch — Befunde erklärlich.
WOLDERT	21	2	Alle früher M.
OLLWIG	15	6	
FLEMING-JONES	12	2	(Britisch Neu-Guinea)
LOVELACE (1913)	383	178	beim Bau der Madeira-Mamoré-Bahn.
C. SEYFARTH (1918)	11	9 + 1 mal pigm. Leukozyt.	Balkan
JOB (1917)	15	11	
ARKWRIGHT (1918)	16	11	Pa. meist vor d. Anfall gesehen.
KLIGLER (1923)	4	4	in Palästina
ROW (1919)	7	6	
KUTTNER u. LÖWENBERG (1923)	3	3	Berlin
PHEAR (1920)	58	16	in Mazedonien
Summa	599	366 (= 61,1%)	

Bei diesen Fällen ist z. T. die Zeit des Pa.-Befundes nicht deutlich ersichtlich, auch nicht, wieviel Ch. gegeben worden war. Wir wissen ja, daß schon kleine Ch.-Mengen die Pa. aus dem peripheren Blute vertreiben.

Wichtiger sind Untersuchungen **vor** Ausbruch des Schw. Vgl. folgende Tabelle (nach H. Ziemann).

Autor	Zahl der Fälle	Parasitenbefund vor dem Ausbruch +	Bemerkungen
Fletcher	18	4 (24 h vorher) +	in Brit. Neu-Guinea
H. Hearsey	3	1 +	in Brit. Zentralafrika
Hatori	26	25 (Perniziosa) +	in Formosa
Sa.	47	30 = rund 64%	

Noch mehr ins Einzelne gehende Angaben macht die Tabelle Panses.

Derselbe sah am Tage vor dem Ausbruch Malaria-Pa. in 9 Fällen = 88,9%
„ Ausbruchstage (a) vor dem Ausbruch in . 11 „ = 72,7%
„ „ (b) nach dem Ausbruch in 11 „ = 54,5%
12 h nach dem Ausbruch in . . . . 12 „ = 50,0%
mehr als 12 h nach dem Ausbruch in . . . 31 = 29,0%

und eine Tabelle Stephens (zusammengestellt aus 390 Fällen der Literatur).

am Tage vor dem Ausbruch Parasiten in 67 Fällen 49mal = 73 %
„ „ des Ausbruches in . . . . . . 162 „ 77mal = 47,5%
„ „ nach dem Ausbruch in . . . . 161 „ 37mal = 23 %

Man könnte ja hier einwerfen, daß in einer M.-Gegend das relativ häufige Auftreten von M.-Pa. bei Schw. keine Bedeutung hätte. Demgegenüber sei aber betont, daß hier ja nur die europäische Bevölkerung zu berücksichtigen ist, da nur sie praktisch bei Schw.-Erkrankung in Frage kommt. In dem für europäische Bevölkerung als Schw.-Nest bekannten Duala fand ich unter der gesunden, also nicht Schw.-kranken europ. Bevölkerung aber nur 6% Parasitenträger (Fig. 99), Stephens und Christophers in Lagos nur 9%.

Noch auffallender werden die Beziehungen, wenn man auch das Verhalten der pigmentierten Leukozyten und die Sektionsbefunde berücksichtigt.

Pigmentierte Leukozyten bei Schwarzwasserfieber (nach Christophers und Bentley, 1908).

	1. Tag		2. Tag		3.—6. Tag	
	Anzahl der Fälle	positiv	Anzahl der Fälle	positiv	Anzahl der Fälle	positiv
Parasiten	10	6	7	0	10	1
Pigment	10	8	7	6	10	4

Bei 31 Sektionsfällen von Barratt und Yorke, Werner, Whipple, Christophers und Bentley und Brem fand man sogar 26mal d. h. in 83,9% der Fälle Pigment, während man in 5 Fällen keines fand.

Da nun die früher erwähnten Untersucher nicht alle bei ihren Untersuchungen die Methode des dicken Tropfens angewandt haben, müssen wir mit der Möglichkeit rechnen, daß die Zahl der posi-

tiven Pa.-Befunde vor dem Schw.-Ausbruch vielleicht in Wirklichkeit noch etwas stärker ist.

Aus den Tabellen geht aber andererseits hervor, daß nach Einsetzen des Anfalls ein schnelles Verschwinden der M.-Pa. eintritt, natürlich nur infolge der schnellen Zerstörung ihrer Wirte, der r. Bl. Das Serum bietet für die Pa. eben kein geeignetes Nährmedium dar. Aus einem etwaigen Fehlen von Pa. nach dem Schw.-Ausbruch kann daher nicht auf das Fehlen einer vorangegangenen M. geschlossen werden.

Immerhin sah ich mehrere Fälle, in denen bei leichtem Verlauf die Pa. sich trotz der Hämolyse behaupteten und bald nach dem Schw. wieder einen M.-Rückfall verursachten. Auch in einem sehr milden Falle FLETCHERS blieben Halbmonde und gewöhnliche T.-Pa. während des Anfalls im Blute bestehen. Andere Autoren beobachteten Ähnliches, wie z. B. MINE in Formosa, wo sich die Gameten ebenfalls trotz der Hämolyse behaupteten.

Jedenfalls verschwinden nach meinen Erfahrungen meist zuerst die Schizonten. In vielen Fällen ist natürlich auch das vorhergegebene Ch. für das Verschwinden der Pa. vor und während des Anfalles mit verantwortlich zu machen.

Einige Autoren (STEPHENS, PANSE, A. PLEHN) scheinen auf Grund der obigen Feststellungen zum Zustandekommen des Schw.-Anfalles überhaupt das vorherige, mikroskopisch nachweisbare Auftreten von M.-Infektion für nötig zu erachten.

A. PLEHN konnte angeblich in allen Fällen, in denen vor dem Ausbruch die mikroskopische Blutuntersuchung möglich war, M.-Pa. feststellen.

Indes spricht eine Anzahl von sicheren Fällen gegen diese Anschauung. NOCHT bestätigte das.

a) In R. MURRI's bekannt gewordenem Falle hatte die betr. Patientin längere Zeit an M. gelitten, bis eines Tages Ch. im Anschluß an voraufgegangene und mikroskopisch nachgewiesene M. einen Schw.-Anfall auslöste. In der Folge gelang es, durch Ch. jedesmal nach Belieben bei der Patientin einen Anfall auszulösen, ohne daß trotz sorgsamster vorheriger Untersuchung Pa. nachweisbar waren.

b) R. KOCH hatte ebenfalls mehrfach M.-Pa. bei alten Malarikern vor Ausbruch des Schw. und vor den Ch.-Gabe vermißt. ZIEMANN vermißte bei 82 Fällen die Pa. in 3 von 9 Fällen, wo Blutuntersuchung vor Ausbruch möglich war, ebenso in 10 von 44 Fällen, wo Blutuntersuchung wenige h. nach Ausbruch stattfand. Dies bei alleiniger Berücksichtigung der bis 1906 beobachteten Fälle.

c) Außerdem ist auch die Zahl derjenigen Fälle, wo Monate nach dem letzten M.-Falle und nach Monaten völligen Wohlbefindens der Schw.-Anfall nach Ch. wie ein Blitz aus heiterem Himmel einsetzte, zu groß, um jedesmal das Vorhandensein einer manifesten M.-Infektion trotz des negativen Blutbefundes annehmen zu müssen. ZIEMANN beobachtete einen Fall von mikroskopisch nachgewiesener Perniziosa in Kamerun, wo die Pa. nach kräftiger Ch.-Dose schon am 1. Tage gänzlich aus dem peripheren Blute schwanden, und wo am 3. Tage nach Eintritt der gänzlichen Entfieberung, nachdem bis dahin weiter täglich je 1 g Ch. gegeben war, Schw. auftrat. Das Ch. war sowohl per os (bei ganz gesundem Magen) als auch intramuskulär gegeben worden.

An allen 3 Tagen war die Blutuntersuchung vor Ausbruch des Schw. gänzlich negativ geblieben, trotzdem täglich 4 Blutpräparate angefertigt wurden. Man kann in solchem Falle ganz unmöglich die voraufgegangene, aber für den betr. Augenblick schon gründlich beseitigte M.-Infektion für den Schw.-Ausbruch direkt verwantortlich machen.

d) Ferner wies bereits R. KOCH auf das auffällige Fehlen von M.-Pigment in den inneren Organen zweier Schw.-Leichen hin. Hätten die Betreffenden vorher Pa. im Blute gehabt, so hätte man das Pigment wenigstens in den inneren Organen nachweisen müssen.

e) Ziemann machte dieselbe Erfahrung in Kamerun bei 2 Fällen, wo gleich die bei Ausbruch angestellte Blutuntersuchung zu Lebzeiten der Betreffenden ebenfalls negativ gewesen war.

Barrat und Yorke fanden sogar bei 8 Milz-Punktionen keine Pa. bzw. Pigment. Allerdings wurde die Punktion in jedem Falle nur einmal und am 1. Tage gemacht. Vgl. dazu auch Kapitel Milzpunktion unter „Diagnose".

Weiteres über die Beziehungen von Malaria und Schwarzwasserfieber.

Aus dem Studium der M.- und Schw.-Kurven in den tropischen Kolonien geht deutlich hervor, daß mit dem Sinken der M.-Kurven in den einzelnen Jahren im allgemeinen auch die Schw.-Kurve sinkt. Allerdings könnte man hier einwerfen, daß mit dem gleichzeitigen Sinken der Schw-Kurve nur bewiesen zu sein braucht, daß da mit gleichzeitig auch die Faktoren, welche das Schw. sonst begünstigen, wegfallen. Zu diesen Faktoren gehören aber auch Verbesserungen in Wohnung, Kleidung, Ernährung, Krankenfürsorge usw., Faktoren, die ebensogut auch für Abnahme anderer Krankheiten in Frage kommen können. Hier können aber nur Angaben über eine längere Reihe von Jahren bei einer Bevölkerung, die nicht allzu sehr dem Wechsel unterworfen ist, in Frage kommen. Indes die geradezu erdrückende Fülle der Tatsachen zwingt uns doch, nahe Beziehungen zwischen beiden Krankheiten anzunehmen.

Einen recht belehrenden Überblick über die nahen Beziehungen beider Krankheiten in den einzelnen Monaten gibt Fig. 141 und 142.

Hierbei ist zu berücksichtigen, daß die Amerikaner in mückengeschützten Häusern sich aufhielten, Ch. nahmen und allen hygienischen Komfort genossen, während die als Europäer Bezeichneten (Spanier, Italiener und westindische Neger) unter viel schlechteren Lebensbedingungen lebten. Als Neger wurde die einheimische farbige Bevölkerung bezeichnet.

Während bei den nahezu immunen Negern die Beziehungen zwischen beiden Krankheiten undeutlich waren, sind sie bei den Europäern außerordentlich deutlich, viel weniger schon bei den sehr geschützten Amerikanern.

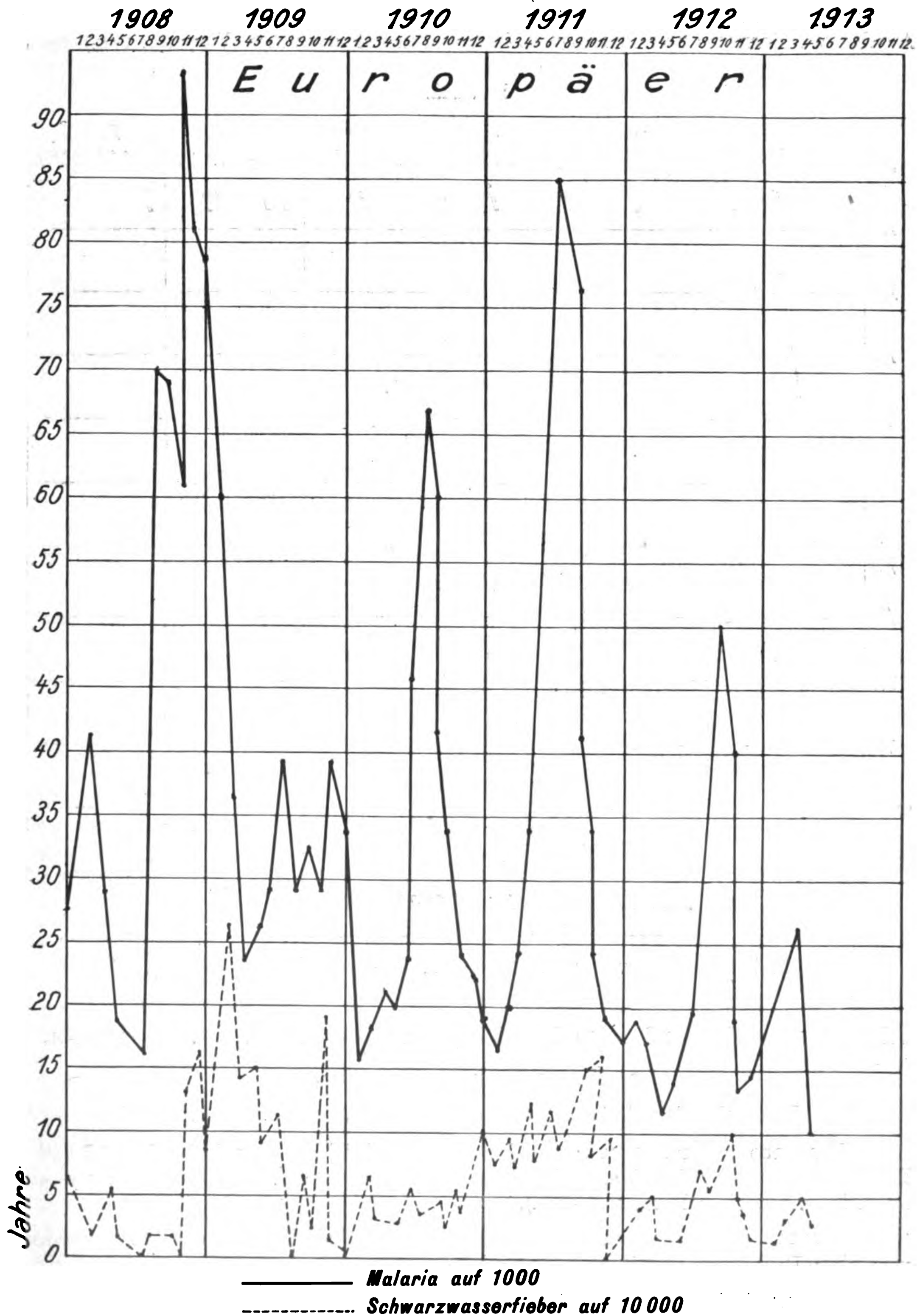
Ein weiterer Vergleich ergibt sich auch aus folgender Tabelle betr. prozentuale Zugänge an M. und Schw. und gleichzeitige Verminderung beider Krankheiten bei den Europäern der Schutztruppe von Kamerun (1900—1908).

Jahr	Malariaerkrankungen in Prozenten der Iststärke	Schwarzwasserfiebererkrank. in Prozenten der Iststärke	Jahr	Malariaerkrankungen in Prozenten der Iststärke	Schwarzwasserfiebererkrank. in Prozenten der Iststärke
1900/01	371,4	25,9	1904/05	155,9	9,5
1901/02	177,6	21,1	1905/06	142,4	14,1
1902/03	161,9	29,6	1906/07	129,4	10,5
1903/04	119,7	27,3	1907/08	102,0	13,4

Auch hier gingen den Schw.-Erkrankungen frühere M.-Anfälle voraus. Es sei auch bemerkt, daß diese Europäer einen sehr aufreibenden und anstrengenden Dienst, meist im damals noch wenig erschlossenen Hinterlande der Kolonie zu versehen hatten und mit Eingeborenen eng zusammenleben mußten. Die Erfolge der M.-Bekämpfung treten also hier noch nicht so zutage wie bei den übrigen Europäern.

Das Zahlenverhältnis der Schw.- zu den M.-Erkrankungen einer Gegend ist auch sehr abhängig von der in den einzelnen Jahren schwankenden Heftigkeit der M., vielfach auch von der Art der M.-Prophylaxe, Therapie und dem allgemeinen Komfort, sowie von der Beobachtungsgabe der Ärzte. Es ist daher **meist sehr cum grano salis zu verstehen.**

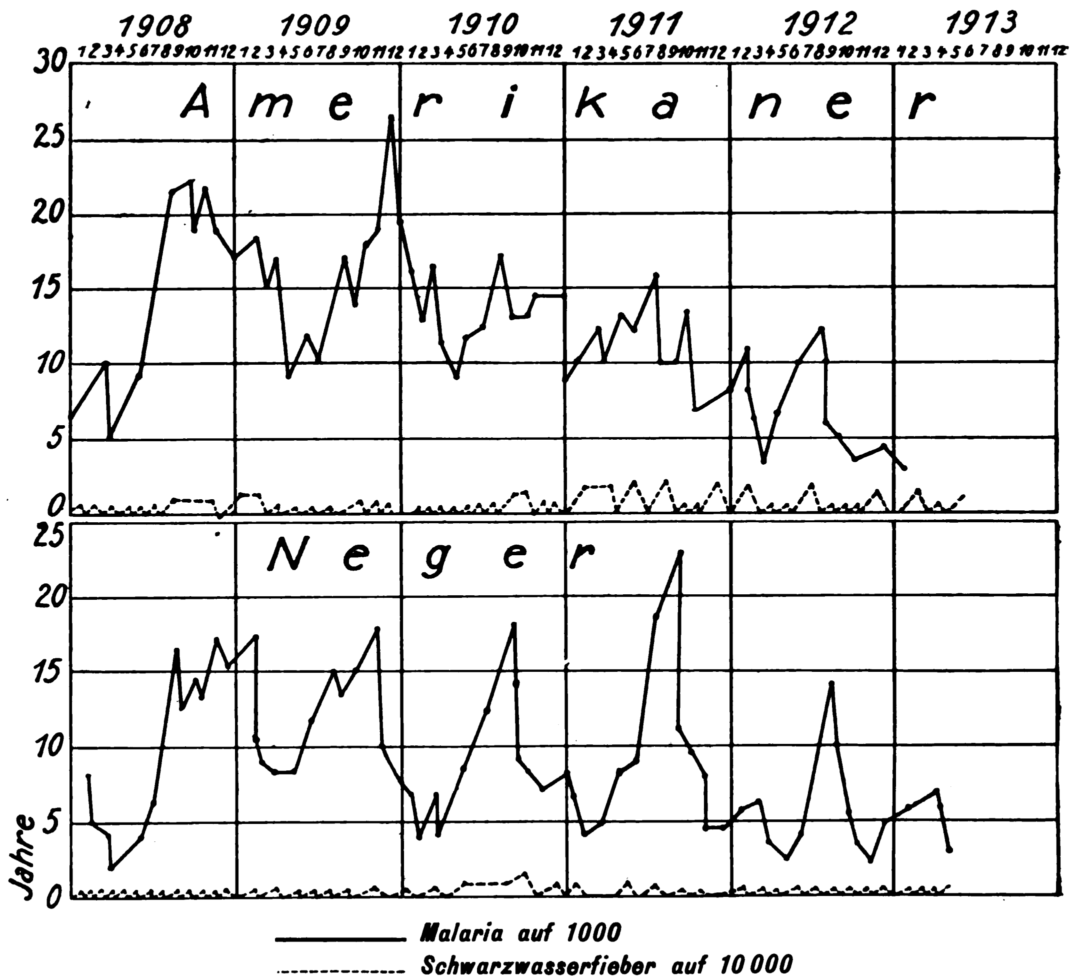
Fig. 141.



Malaria und Schwarzwasserfieber im Ancon-Hospital (Panamakanal).

Während z. B. nach BUROT und LEGRAND am Senegal und am Sudan 1 Fall Schw. auf 5 M. Fieber kam (vgl. dagegen DELBREIL [1923]), in Benin 1 auf 21,2 in Cochinchina 1 auf 66,4, kam in Kamerun nach F. PLEHN 1 auf 12, nach meinen Erfahrungen s. Z. 1 auf 18 Fälle. (Vgl. auch die Angaben von STEPHENS und CHRISTOPHERS in Ostindien mit denen ihrer Vorgänger usw.)

Fig. 142.



Malaria und Schwarzwasserfieber im Ancon-Hospital (Panamakanal).

Schwarzwasserfieber und seine Beziehungen zu den einzelnen Parasitenarten.

a) Zu den Perniziosaparasiten.

Die Mehrzahl der Autoren beobachtete Schw. vorwiegend nach Perniziosa.

BERNARDO und DA COSTA fanden jeder für sich bei je 20 Schw.-Fällen in je 17 Fällen Perniziosapa., die nach der Meinung der Genannten auch das Schw. bedingen sollten, (weshalb sie auch Ch. in kleinen Dosen empfehlen).

GRATTAN denkt sogar an eine besondere Art Pa. als Erreger, ebenso DONOVAN, was aber DEADERICK mit Recht ablehnt.

SKELTON glaubte, daß die großen Gametenformen der Malariapa., die eine große Menge Nukleinsubstanz und Pigment enthalten, so stark toxisch wirken, daß sie Schw. veranlassen könnten!! Daß diese Erklärung falsch ist, geht schon daraus hervor, daß in Italien, wo die großen Gameten-

formen ungeheuer häufig beobachtet wurden, sie auch häufig Anlaß zu Schw. hätten geben müssen, was nicht der Fall ist.

Auch DE RAADT sah Schw. vorwiegend nach Perniziosa auftreten, namentlich dann, wenn sich schon eine gewisse Immunität gegen M. ausgebildet hatte. HARDY ist geradezu der Meinung, daß die Verbreitung des Schw. derjenigen der Perniziosa entspricht, was nicht ganz zutrifft.

b) Zu den Tertiana- und Quartanaparasiten.

Während DEEKS und JAMES (1911) bei 89 Fällen von Schw. positive Pa.-Befunde sahen in 76,4 % bei Perniziosa, in 23,6 % bei T., beobachtete CARDAMATIS zwar in 50 % seiner Schw.-Fälle Perniziosa, in 38 % indes auch T., und in 12 % sogar Q.-Infektion.

Auch R. KOCH, ZIEMANN, PANSE und andere sahen Hämolyse eintreten im Anschluß an T. simplex, GROCCO, VINCENZI an Q. In einigen dieser Fälle war allerdings vorherige Infektion mit Perniziosapa. nicht auszuschließen.

Verf. möchte in einem seiner Fällle von Schw. und T. diese Möglichkeit durchaus betonen, um so mehr, da in Kamerun gewöhnliche T. selten ist und der Betreffende später auch an Perniziosa litt. In 2 von R. KOCH's Fällen von Schw. bei T.-Kranken wird das Vorhandensein von Halbmonden erwähnt, und damit ist das Vorhandensein einer früheren Perniziosainfektion erwiesen.

Im allgemeinen sind Fälle von Schw. im Anschluß an T. seltener. Vgl. auch die Fälle von ROSIO, CAPOGRASSI und TIMPANO.

Im Fall des letzteren wiederholte sich ohne Ch.-Behandlung die Hämoglobinurie bei jedem T.-Anfall, um am Tage der Apyrexie zurückzugehen, worauf nach energischen Ch.-Gaben T. und Schw. verschwanden. Vgl. auch meine neuere

Tabelle über Beziehungen der einzelnen M.-Pa.-Arten zu Schwarzwasserfieber (nach H. ZIEMANN):

Autor	Zahl d. Schw.-Fälle	beobachtet bei Perniziosa	beobachtet bei Tertiana	Ort
C. SEYFARTH (1918)	11	8	1	Balkan
KLIGLER (1923)	4	3 2mal mit Gameten	1	Palästina
GASKELL (1920	7	—	4	Balkan
ARKWRIGHT (1918)	16	9	2	Balkan
ROW (1919)	7	3 (3)	1 (3)	Balkan
Sa.	45	26(57,77%)	12(20,66%)	
		38 (84,44%)		

Nur LOVELACE, der in Porto Velho (Brasilien) mit einer ganz ungewöhnlich virulenten T. zu rechnen hatte, sah nach T. verhältnismäßig häufiger Schw. auftreten als nach Perniziosa. Es handelte sich stets um alte Malariker, die unregelmäßig Ch. nahmen. Es entfielen dort je 17 Fälle von Schw. auf 87 Perniziosa- und bereits 74 T.-Fälle.

Nach Quartana wurde Schw. am seltensten beobachtet. CARDUZZI konnte aber immerhin 11 Fälle sammeln, (die im Anschluß an Ch. entstanden waren).

OTTO sah es nach Ch. bei einem vorher nicht sachgemäß behandelten Q.-Kranken eintreten, der seit 18 Jahren in Hamburg lebte. Der Kranke hatte 24 Jahre vorher wegen „Fleckfieber" in Krakau, wo damals auch viel Fieber herrschte, viel Ch. erhalten. Es wäre mehr als gezwungen, anzunehmen, daß nach so langem Zeitraum eine in der Jugend vielleicht erworbene Perniziosainfektion noch gewissermaßen eine Wirkung ausgeübt haben sollte, ohne sich vorher durch Rezidive bemerkbar gemacht zu haben.

Auch in dem Q.-Falle VAN DER HORST's war die Hämolyse nicht durch tropische, sondern durch holländische M. bedingt gewesen. Wir müssen in diesem und dem Falle OTTO's eben mit

einer ganz ungewöhnlichen Neigung zur Malariahämolyse bei heimischer M. rechnen. Unsere pathologische Betrachtung des Gesamtbildes der Krankheit wird ja auch nicht durch ganz seltene Ausnahmen, sondern durch den überwiegenden Durchschnitt der Fälle bestimmt. **Immerhin zeigen diese Fälle, daß die Parasitenrasse nicht allein für das Zustandekommen von Schw. entscheidend ist.**

Schlußsätze über die Beziehungen der Malaria zum Schwarzwasserfieber.

Erinnern wir uns der früheren ausführlichen Mitteilungen über die Verbreitung der einzelnen M.-Pa.-Arten und der oft verschiedenen Virulenz derselben in den einzelnen Ländern, ferner der geographischen Verbreitung des Schw., so läßt sich aus den obigen Mitteilungen zusammenfassend folgendes schließen:

a) Schw. findet sich ganz zweifellos am häufigsten und schwersten in Gegenden mit besonders bösartiger Malaria (Perniziosa) und in erster Linie in manchen Tropengegenden (vgl. auch HEARSEY).

b) In den Tropen und überhaupt scheint das Klima an sich keine ätiologische Bedeutung zu haben, da z. B. das Klima Westindiens, das fast schwarzwasserfieberfrei ist, kaum Unterschiede gegenüber einer der schwersten Schw.-Gegenden der Welt, Kamerun, bietet. Wir betonten ja noch soeben, daß der Ausbruch des Schw. auch in den gemäßigten Breiten erfolgen kann.

c) In den Tropen scheinen für noch nicht akklimatisierte Europäer die Gegenden mit einer besonders bösartigen, hochendemischen Perniziosa besonders gefährlich zu sein. Hier wäre also ständig neue Infektionsgefahr durch schwere M. vorhanden, und der Organismus kann sich daher, wenn er nicht relative Immunität bzw. Resistenz (wie manche Eingeborenenstämme) gewinnt, nicht von den Folgen der M. erholen. In Gegenden mit schwerer, epidemischer oder Saison-M. kann auch die eingeborene Bevölkerung ergriffen werden.

In Gegenden mit besonders bösartiger T. (vgl. Brasilien und die Mitteilungen LOVELACE's) kann auch die T. die disponierende Ursache darstellen.

Leider scheint diese Art der Betrachtung bisher noch gar nicht betreffs der geographischen Verbreitung des Schw. in Anwendung gelangt zu sein. Da die erwähnten Faktoren wechseln können, ist dadurch auch das wechselnde Verhalten des Schw. in den einzelnen Gegenden erklärt.

d) Das **Vorhandensein aktiver M. vor dem Schw.-Ausbruch ist zwar meistens festzustellen, ist aber für den Ausbruch des Anfalles selbst durchaus kein unbedingtes Erfordernis.**

e) Das Vorkommen bestimmter M.-Mückenarten in den Schw.-Gegenden hat nach unseren jetzigen Kenntnissen keine Bedeutung, da dieselben Mücken auch in Nicht-Schw.-Gegenden vorkommen.

f) Auch wenn aktive M. dem Ausbruch des Schw. vorausgeht, steht auf keinen Fall die Zahl der gerade vorhandenen Pa. im direkten Verhältnis zu der Schnelligkeit und Heftigkeit des Blutzerfalls. Wir haben bekanntlich ein derartiges Verhalten bei der Piroplasmose der Rinder.

g) In den Schw.-Gegenden spielt voraussichtlich neben dem Vorhandensein einer hoch en- und epidemischen M. bei nicht relativ malariaimmunen Bevölkerungsklassen und neben einer ev. besonderen Virulenz der Pa. ein hygienischer und kultureller Tiefstand eine mehr sekundäre Rolle.

Zweifellos steht auch das fast völlig schwarzwasserfieberfreie Westindien kulturell höher als Westafrika. Aber welcher große Unterschied besteht dann zwischen Griechenland, das relativ viel, und Algier, sowie der römischen Kampagna, die weit weniger von Schw. heimgesucht werden? Hier handelt es sich in beiden Fällen um epidemische oder Saisonmalaria. Sollten die Virulenz-

unterschiede der betreffenden Perniziosaparasiten so erheblich sein? Davon ist bisher nichts bekannt. Oder spielen doch schwächende, soziale oder andere Faktoren noch eine Rolle? Hier klaffen noch Lücken in unserer Erkenntnis.

Andererseits ist es Tatsache, daß in besonders schweren Schw.-Gegenden, wie in W.-Afrika, die Nahrung meist ohne genügende Vitamine ist (Bevorzugung von Konserven, weißem poliertem Reis etc.). H G. Row (1923) weist auch auf den Mangel an Natrium- und Kalziumsalzen sowie den notwendigen Phosphat- und Sulphat-Anionen hin. Da aber Schw. auch bei bester Ernährung eintreten kann, können wir in obigem nur zu Schw.-disponierende Hilfsfaktoren erblicken. Bedeutungsvoller dürfte in jenen Gegenden aber evtl. der veränderte Lipoid-Stoffwechsel sein. Vgl. S. 520.

M. E. dürfte auch der Umstand, daß gerade in den schlimmsten Schw.-Gegenden Afrikas die Trennung der nicht relativ malariaimmunen europäischen Rasse von den Eingeborenen leider noch längst nicht genügend durchgeführt ist, einen Grund für die traurige Bevorzugung des tropischen Afrika abgeben.

h) Es wäre noch kritisch zu untersuchen, ob in seltenen Ausnahmefällen außer oder statt der aktiven bzw. nicht aktiven M. auch andere Infektionskrankheiten, wie vielleicht Rekurrens oder Ankylostomiasis usw. Anlaß geben könnten zur Bildung hämolytischer Faktoren, die physiologisch-chemisch den direkt oder indirekt durch die aktive oder latente M. bedingten nahestünden. (Vgl. darüber noch weiter unten.)

3. Annahme, daß Schwarzwasserfieber Chinin-Intoxikation bei Malarikern sei.

Schon früher hatte der ausgezeichnete Forscher Tomaselli Schw. nur eintreten sehen bei Malarikern bzw. früheren Malarikern, die der Ch.-Therapie unterworfen wurden, und im Ch. das ätiologische Moment erblickt. (Nach Cardamatis hätte der griechische Militärarzt Berettas schon 1890 und Cardamatis selber 1878 auf die ätiologische Bedeutung des Ch. aufmerksam gemacht.)

Koch, der dieselbe Erfahrung machte, faßte daher das Schw. als Ch.-Intoxikation bei Leuten auf, bei denen sich die Neigung zu Schw. durch die Vereinigung der Wirkung von M. und Klima herausgebildet.

Die Zeit, innerhalb deren sich das Schw. nach dem Ch.-Genuß zeigen kann, ist sehr verschieden. Manchmal liegt der letzte Ch.-Genuß mehrere Tage zurück, so daß es zunächst schwer fällt, überhaupt noch an eine ätiologische Bedeutung desselben zu glauben.

Wir müssen uns zwar in diesem Falle erinnern, daß das Ch. bis zu einem gewissen Grade in inneren Organen noch aufgespeichert bleiben kann, wenn die Ausscheidung durch die Nieren schon längst beendigt ist, und daß wir ja auch noch nicht genau über alle Abbauvorgänge und etwaigen chemischen Bindungen des Ch. im Organismus orientiert sind. Indes die Schwierigkeiten für die Annahme einer direkten oder indirekten Ch.-Wirkung steigen doch erheblich, wenn seit der letzten Ch.-Dosis bis zu dem Schw.-Anfalle schon 8 Tage und mehr verflossen sind, und das in den inneren Organen abgelagerte Ch. auch bis dahin ganz reaktionslos vertragen ist. Wir tappen da noch ganz im Dunkeln.

Mir versicherte ein durchaus glaubwürdiger Patient hoch und heilig, daß er sein letztes Ch. mindestens 14 Tage vor seinem Schw.-Anfalle genommen. Ein anderes Medikament hatte er nicht genommen. In weiteren Fällen lag die Ch.-Dosis per os je 13 Tage, 8, 3 und 2 Tage zurück. In 44 meiner Fälle, bei denen innerhalb 24 h vor dem Anfalle Ch. gegeben worden war, betrug der durchschnittliche Zwischenraum aber nur 7,2 h. In 1 Falle war es ½ h nach ½ g, in einem anderen Falle schon ¼ h nach ½ g Ch. zu Schw. gekommen.

In 6 Fällen von Schw. (Hatoris) kam es zum Anfall nach der 1. Chinindosis am 1. Tage,
„ 8 „ „ „ „ „ „ „ „ „ 1. „ „ 2. „ ,
„ 3 „ „ „ „ „ „ „ „ „ 1. „ „ 3. „ ,
„ 2 „ „ „ „ „ „ „ „ „ 1. „ „ 4. „ ,
„ 2 „ „ „ „ „ „ „ „ „ 1. „ „ 5. „ ,
„ 3 „ je nach 6, 8 und 10 Tagen,
„ 2 „ nach 11 Tagen.

In denjenigen Fällen, in denen die ätiologische (**wenn auch indirekte**) Bedeutung des Ch. offenbar zu sein schien, zeigte sich nach meinen Erfahrungen auch die Höhe der Ch.-Dosis von gewissem Einfluß. Ich selbst habe jedenfalls schon häufiger nach 0,5—1,0 g Ch. den Anfall ausgelöst gesehen bei Leuten, die kleinere Dosen Ch. wie 0,1—0,2 g vorher gut vertragen hatten. Andererseits scheint aber die Schwellendosis des Ch. nach oben nur bis 1,0 g zu reichen, indem, wenn 1,0 g Ch. kein Schw. mehr auslöste, dies auch noch höhere Dosen nicht mehr vermögen.

Leider mußten seinerzeit die Worte R. Kochs fast allgemein so aufgefaßt werden, daß das Ch. die eigentliche causa nocens des Schw. sei, und es riß eine allgemeine, ungemein verderbliche Ch.-Scheu ein. Verf. hat in Kamerun nur durch immer wiederholte Hinweise diese Furcht bannen können.

Immerhin hat aber Kochs Arbeit beigetragen, die ch.-lose Behandlung des Schw. zu verbreiten.

Gegen beide Anschauungen, sowohl daß Schw. nichts weiter sei als M. und daher mit Ch. zu behandeln wäre, als auch, daß es mehr oder weniger nur einfache Ch.- oder Euchininintoxikation (bei dafür Disponierten) sei, machte sich bald eine Reaktion geltend, und zwar aus folgenden Gründen.

a) Die Plehns, Ziemann und andere wiesen darauf hin, daß Schw. zwar in der Mehrzahl der Fälle einträte, wenn bei gewissen Malarikern, bei denen sich die Neigung zu Schw. herausgebildet, die Wirkung des Ch. mit der Wirkung der M.-Pa. zusammenträfe, namentlich im Moment der Schizogonie.

Man sah aber auch nicht so sehr selten Hämolyse eintreten bei Malarikern, ohne daß irgendein Medikament gegeben war (Cross).

Ich selbst sah einen chininlos behandelten Fall in Kamerun, bei dem es 5 Tage hindurch täglich mittags zu einem mikroskopisch nachweisbaren Perniziosaanfalle kam, und gleichzeitig stets zu einem wenn auch leichten und nur etwa 3—4 h dauernden Schw.-Anfalle. Mense beobachtete am Kongo einen schweren Schw.-Anfall bei einem Deutschen, welcher Ch. nie anders als in homöopathischen Kügelchen genommen hatte.

b) Eine ganze Reihe von Schw.-Kranken vertrug das Ch. ausgezeichnet.

Reynaud sah andererseits in Madagaskar trotz viel schwerer M. + viel Ch. überhaupt nur 6 Fälle von Schw. Boyé wies mit Recht darauf hin, daß in Tongkin trotz steigenden Ch.-Verbrauchs die Zahl der Schw.-Fälle außerordentlich zurückgegangen sei.

c) Man sah ferner Schw. bei Malarikern auch eintreten nach Einnehmen anderer Medikamente als nach Ch., z. B. nach Euchinin, Chininphytin, Methylenblau (Panse) ferner nach Salipyrin, Antipyrin, Phenacetin (Schlayer, Kleine, Nocht), Tuberkulin (F. Plehn), sogar schon nach 0,05 Cinchonin, bzw. 0,04 Chinidin und Optochin, Moreschi (1920).

Auch Ziemann, Deeks und James, Mense, Parrot, Stephens, Santa Maria, Job (1917), Row (1919), Phear (1920) stellten durchaus nicht immer in dem Ch. das allein auslösende Moment fest. Ich verweise auf die Tabelle auf S. 503.

Tabelle über die etwaigen Beziehungen des Chinins zum Schwarzwasserfieberausbruch. (Nach H. Ziemann.)

Name des Autors	Ort	Zahl der Fälle	Davon vorher Chinin genommen	kein Chinin genommen	Vorher anderes Medikament genommen	Spontane Entstehung, bzw. durch Malaria	Bemerkungen
Gaston & Dufougère	. . . .	1	. .	1	. . . . . .	1 angebl. Erkält.	
Timpano	Italien	1 (Tertiana)	. .	1	. . . . . .	1 Malaria	Ausbruch erst am 3. Tage. Ch.-Heilung
Timpano	Italien	1 (Tertiana)					Nach Schwinden des Schw. trat nach 8—9 Tagen im Anschluß an Ch. wieder Schw. auf.
Sutton	Westafrika	12	5	7	. . . . . .	7 Malaria	Schw. gleich im Anschluß an das erste Fieber.
Broden	Kongogebiet	39	35	2	. . . . . .	2	
Rossio	Italien	1		1	. . . . . .	1	
Grattan, H. W.	Westafrika	10	8	2	. . . . . .	2	
H. Ziemann	Westafrika	77	59	16	. . . . . .		vgl. vorhergehende Seite
Ollwig (1903/04)	D.-Ostafrika	17	17	. .	. . . . . .	. . . .	1 Fall betraf eine T., 2 Fälle betraf. Goanesen.
Liesegang	D.-Ostafrika	1	1	. .	. . . . . .	. . . .	betraf einen 13jähr., eingeborenen, chronisch infizierten Schüler.
Med. Bericht d. Deutsch. Schutzgebiete 1911/12	Tanga	17	17	. .	. . . . . .	. . . .	
Zusammenstellung von Barrat, Yorke, Christophers, Nocht, Woldert	verschied. Tropengegenden, meist in Afrika	108	100	8	1 Fall Nocht's Methylenblau 1 Fall Nocht's Antipyrin		
Yofé	Syrien	46	43	. .	3 Fälle Methylenbl.		
Fletcher	Malayenstaaten	18	. .	18	. . . . . .	18	Alle wurden daher mit Ch. behandelt.
Deaderick	Trop. Amerika	34	30	4	. . . . . .	4	
Gaskell (1920)	Mazedonien	7	7				
C. Seyfarth (1918)	Balkan	11	8	3			
Goebel (1920)		39	8			4 × starke Ermüdung	
Sa.	Balkan	438	331 = (75,57%)	63 (= 14,4%)	5 = (1,14%)	40 = (9,13%)	

Nach dieser und der folgenden Tabelle hatten also nur etwa 71,4—75,57% vorher Ch. genommen.

Nach PARSONS und FORBES (1918) hatte eine Anzahl ihrer Fälle sogar wochenlang vorher kein Ch. genommen, in den 6 Fällen DE LANGEN's (1918) überhaupt keiner.

Deutlich geht auch aus meiner vorstehenden Tabelle hervor, daß Schw. nicht im geringsten als einfache Ch.-Intoxikation bei latenter oder aktiver M. zu betrachten sei.

Weitere Tabelle über die Beziehungen von Schw. zu M. und Ch. (Nach H. ZIEMANN.)

Der Anfall entstand bei von mir in Kamerun beobachteten Fällen im Anschluß an					
einen typischen Malaria-anfall		Störung des Allgemein-befindens (Malaria?)		völliges Wohlbefinden (latente Malaria?)	
ohne Chinin	mit Chinin	ohne Chinin	mit Chinin	ohne Chinin	mit Chinin
4 mal = (6,35%)	7 mal = 11,11%)	12 mal = 19,05%)	18 mal = (28,57%)	2 mal = (3,17%)	20 mal = (31,75%)

Summa: = 63, davon 18 (= 28,6%) ohne, 45 (= 71,4%) mit vorheriger Ch.-Gabe.

Zur Erklärung der Tabelle diene, daß sich in Kamerun die Leute aus Angst vor Schw. bei Fieber oder Unwohlsein früher überhaupt scheuten, Ch. zu nehmen.

d) Wie aus dem weiteren Verlaufe des oben erwähnten Falles von MURRI hervorgeht, kann es ferner zu Schw. kommen bei alten Malarikern, bei denen anfangs Ch. Hämolyse hervorrief, bei denen aber diese Anfälle später auch ausbrachen, ohne daß Pa. vorher nachweisbar waren, und ohne daß Ch. oder ein anderes Medikament gegeben war. **Die betreffende Patientin Murris bekam jene Anfälle bei völliger Bettruhe. Wenn auch solche Fälle scheinbar ungemein selten sind, so ändert das nichts an der prinzipiellen Wichtigkeit derselben.**

Auf die Erklärung von Schw., bei dem eine starke Intermittenz der einzelnen Anfälle auftritt, trotzdem die direkte Wirkung von etwa gegebenem Ch. oder anfangs etwa vorhanden gewesenen Malariapa. auch schon längst verklungen sein muß, werden wir noch unten zurückkommen.

Alle diese Beobachtungen zeigten, daß die kurze Formel: Malaria + Chinin = Schw. bei dafür Disponierten den Gegenstand durchaus nicht erschöpfte.

Ehe wir weiter gehen, noch Einiges über

Neuere Einteilungsversuche bei Schw.-Fieber.

Eine Trennung des Schw. in Ch. und M.-Hämoglobinurie ist, wie wir sehen werden, klinisch nicht durchzuführen.

BREM, CHALMERS, NEWELL, GOEDALL (1902), WENYON (1921) nahmen solche an. Wenn BLACKLOCK (1923) bei Ch.-Hämoglobinurie den relativen Mangel an schweren Symptomen und die angebliche Tatsache, daß Ikterus fehlte oder gering wäre, anführt, stehen damit Dutzende meiner schweren Ch.-Hämoglobinurien in stärkstem Widerspruch.

CASTELLANI und CHALMERS (1919) unterscheiden sogar 3 Gruppen,

a) eine symptomatische, wobei er z. B. die M.-Hämolyse der durch Verbrennung bedingten an die Seite stellt,

b) eine toxische, bedingt durch Ch., Antypirin, Karbolsäure, *Vicia faba* usw.,

c) eine spezifische, die er der paroxysmalen an die Seite stellt.

Ich muß eine solche Einteilung, die ganz verschiedenes zusammenfaßt, sowie auch die Tabelle mit den angeblichen klinischen Unterschieden der 3 Formen mit BLACKLOCK durchaus ablehnen, ebenso auch eine Einteilung HOUSSIAUS (1919), der eine bei akuter aktiver M. auftretende Form trennt von einer bei chronischer M. auftretenden. Es ist das eine Künstelei, die alles andere als Klarheit bringt.

Betr. der klinischen Einteilung vergleiche weiteres S. 506 u. S. 536.

4. Neuere Anschauungen.

Es war daher eine neue Abgrenzung des Begriffes „Schwarzwasserfieber" nötig, und wir können, zunächst das **eigentliche** Wesen der M.-Hämolyse bei oder nach M. noch beiseite lassend, sagen „Schw. ist eine akute Hämolyse für deren Zustandekommen das Vorhandensein von zwei Umständen notwendig ist:

a) Das Vorhandensein der Disposition,

welche sich nach einer mehr oder weniger langdauernden M.-Infektion (meist in den dafür berüchtigten Schw.-Gegenden) entwickelt, besonders nach Nicht- oder mangelhafter Ch.-Behandlung. Diese Disposition kann mehr oder weniger lange Zeit dauernd oder nur vorübergehend vorhanden sein. Sie besteht zuweilen noch, wenn die aktive M.-Infektion bereits geschwunden ist.

Begünstigt wird das Zustandekommen dieser Disposition ganz zweifellos durch Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit des Organismus infolge von Entbehrungen, Verwundungen, Erkältungen, Ausschweifungen aller Art, seelische Erregungen usw., also durch Verminderung der Alexine. Vgl. S. 292.

b) Das Vorhandensein einer Gelegenheitsursache.

Als solche können in Frage kommen:

α) ein M.-Anfall allein, besonders während der Schizogonie (relativ selten) (vgl. vorstehende Tabellen);

β) die Kombination der Wirkung von aktiver Malaria + Chinin (in der übergroßen Mehrzahl der Fälle in Frage kommend) bzw. von Euchinin oder eines anderen Heilmittels wie Salipyrin, Antipyrin oder Methylenblau usw. (vgl. vorstehende Tabellen);

γ) die Wirkung von Ch. (oder einem anderen Heilmittel) allein, bei dazu Disponierten mit latenter (oder jedenfalls früherer) M. Das trifft zu für die von TOMASELLI als Ch.-Intoxikation beschriebenen Fälle, bei denen im Augenblick des Schw.-Ausbruchs keine Pa. nachweisbar waren, wenigstens nicht im peripheren Blute;

δ) alle möglichen Schädigungen der Widerstandskraft des Körpers, bzw. ganz unbekannte Ursachen wie in dem Falle MURRIS.

Als solche Schädigungen können, wie in einigen meiner Fälle, seelische Aufregungen bzw. große körperliche Anstrengungen wirken, kurz jeder schädigende Faktor. (Vgl. auch YOUNG [1923]).

Wie oft Durchnässungen und Erkältungen in Schw.-Gegenden echtes Schw. schon bewirkt haben, wie oft nur gewöhnliche paroxysmale Hämoglobinurie, dürfte allerdings ohne Untersuchungen der betreffenden Hämolysine ganz unmöglich sein zu entscheiden. HARFORD sah einen Fall bei einem M.-Rekonvaleszenten nach dem Genuß von Speiseeis. PROUT nimmt auch Toxinwirkung vom Darm als möglicherweise auslösendes Moment an.

DEPPE sah nach dem Genuß des bekannten Erfrischungsgetränkes Pomril ein Wiederauftreten der Hämoglobinurie (wobei er allerdings die ätiologische Bedeutung desselben unentschieden läßt).

DEUTSCH erlebte bei einem Perniziosa-Rezidiv mit spärlichem Pa.-Befunde nach Röntgenbestrahlung der Milz einen Anfall, bedingt, wie er annimmt, durch Störung eines die Hämolyse hemmenden Moments. (Dysfunktion der Milz.)

Im ganzen scheinen die unter δ) erwähnten Fälle weit seltener zu sein als die unter α—γ.

In dieses einfache Schema, wie ich es schon 1900 aufstellte (von einigen Autoren

scheinbar übersehen), **lassen sich, wenigstens bis auf weiteres, sämtliche bekannten Formen von Schw. einfügen.** Betr. der autolytischen Form vgl. Abschnitt G. Die meisten Autoren, darunter auch Prout und Clough, haben sich mittlerweile zu einem ähnlichen Standpunkt bekannt.

Wir brauchen dann auch nicht besonders zu unterscheiden zwischen infektiöser und postinfektiöser Malariahämoglobinurie wie Murri, oder malarischer und postmalarischer (Mannaberg) oder akzessualer und postakzessualer (Bastianelli), auch nicht zwischen M.- und Ch.-Hämoglobinurie.

Es ist dann auch nicht nötig, mit Buchanan eine gleichzeitige Nierenschädigung als Voraussetzung anzunehmen oder eine gichtische Diathese, wie es Gaillard, Cawadias und Brumpt zu tun geneigt scheinen.

Das klinische Gesamtbild ist, in seinen Grundlinien wenigstens, scheinbar ein einheitliches, wenn auch nicht geleugnet werden soll, daß der äußere Unterschied zwischen den später zu schildernden, sehr einfachen ambulanten und den blitzartig verlaufenden Formen ein großer ist.

Sache späterer Untersuchungen wird es noch sein müssen, festzustellen, ob tatsächlich alle Formen eine gemeinschaftliche ätiologische Grundlage haben, und ob nicht vielleicht wenigstens die autolytischen Formen noch eine gewisse ätiologische Sonderstellung einnehmen werden.

Wir halten hier, bis auf weiteres wenigstens, an einer gemeinschaftlichen ätiologischen Betrachtung aller Formen fest, wobei wir immer wieder auf das Schema auf der vorhergehenden Seite verweisen, und unter Trennung je nach den einzelnen Gelegenheitsursachen. Auch die später zu erwähnenden wichtigen Versuche Kritschewskis und Muratoffas, das Schw. durch Zusammenwirken lipoider Stoffe + Ch. zu erklären, lassen sich bequem in dieses Schema einreihen.

Barratt wendet sich gegen meine obige Erklärung, wie auch gegen diejenige von Stephens, Marchiafava und Bignami und betont die Notwendigkeit, bei der Definition das gleichzeitige Vorkommen von Hämoglobinämie, die Abwesenheit von Hämolysinen, die vorhergegangene Verabfolgung von Chinin und die Assoziierung mit M. hervorzuheben. Er versteht daher unter Schw. „einen Anfall von Hämoglobinurie bei Malarikern, welche auf Hämoglobinämie beruhte, ohne daß Hämolysine sich vorfänden, und die auf Verabfolgung von Ch. folgte. Der Anfall zeigte paroxysmalen Charakter und kehrte nicht selten mehr als einmal wieder. Er sei begleitet von Temperatursteigerung“. Ich kann diese Definition nicht anerkennen. Es ist zu berücksichtigen, daß die Hämoglobinämie ebenfalls auf einer akuten Hämolyse beruht, daß doch gerade diese, als springender Punkt, in der Definition zu erwähnen ist, und daß durchaus nicht in allen Fällen Ch. den Anfall ausgelöst zu haben braucht, ferner, daß die Abwesenheit von Hämolysinen immerhin noch nicht endgültig bewiesen ist (vgl. unten). Auch kann der Anfall sehr wohl zuweilen nicht den paroxysmalen Charakter zeigen, indem es zur Hämoglobinurie kommen kann ohne Temperatursteigerung und ohne jede Störung des subjektiven Befindens. Ich muß daher zunächst bei meiner Erklärung durchaus noch verharren.

Übertragen wir unsere obengemachten Darlegungen in die Ausdrucksweise der Serologie, so hatten wir a gleichzusetzen einem Körper, der wie ein hämolytischer Ambozeptor, b) einem Körper, der wie ein Komplement wirken könnte, ohne damit, vorsichtigerweise, diese Körper schon mit Ambozeptor und Komplement gleich identifizieren zu wollen.

de Raadt spricht direkt von richtigen hämolytischen Ambozeptoren, die speziell nach Perniziosa auftreten könnten (? Verf.).

Was ist nun die eigentliche Ursache, das unbekannte X des Schwarzwasserfiebers?

Am klarsten wird die Sachlage, wenn wir bei dem Schw.-Kandidaten die Disposition zur Hämolyse, um bei dem früheren Vergleiche zu bleiben, einem mit Zunder gefüllten Hause vergleichen und das brennende Streichholz, das den Brand entfachen soll, zunächst mit X bezeichnen.

a) Ist das X gleichzusetzen einem im Serum bzw. Plasma befindlichen Hämolysin?

Bezüglich der näheren Natur der Hämolysine muß ich natürlich auf die Lehrbücher der Serologie verweisen. Hier genüge der Hinweis auf das im Abschnitt „Immunität" S. 293 und folgende über Toxine und Bakteriolysine Gesagte, da diese mit den Hämolysinen im serologischen Sinne bezüglich des Baues viel Analogien bieten, nur daß sie statt gegen Gifte und Bakterien (bzw. Parasiten) sich zerstörend gegen die r. Bl. richten.

Es war nur natürlich, daß man nach einem solchen Hämolysin auch bei Schw. suchte, nachdem Donath und Landsteiner der Nachweis eines solchen bei paroxysmaler Hämoglobinurie in den Zwischenräumen zwischen den Anfällen gelungen war.

Mischt man nämlich in den Zwischenräumen zwischen den Anfällen von paroxysmaler Hämoglobinurie das Serum und die gewaschenen r. Bl. des Betreffenden, kühlt ab und erwärmt wieder **auf** Körpertemperatur, tritt eine deutliche Hämolyse ein. Diese tritt nicht ein, wenn man **ohne** vorherige Abkühlung auf Körpertemperatur erwärmt. Die Abkühlung in Eis muß auch mindestens 5—10 Minuten betragen. Kühlte man nur auf 10° während ½ h ab, trat die Hämolyse nur teilweise auf.

Da nun die Hämolyse auch zu bemerken war, wenn man statt der gewaschenen r. Bl. des Patienten solche eines Fremden wählte, aber aufhörte, wenn man Serum eines Gesunden nimmt, mußte das Hämolysin bei paroxysmaler Hämoglobinurie an das Serum, nicht an die r. Bl., gebunden sein.

Es handelt sich demnach auch nicht um gewöhnliche Isohämolysine, die nur die r. Bl. eines anderen Individuums derselben Art auflösen, sondern um spezifische Isoautohämolysine, die auch die eigenen r. Bl. des Patienten angreifen. Theoretisch wichtig war, daß die Reaktion zuweilen auch ausbleiben kann, wofür man das voraussichtliche Wirken von Antikörpern bzw. das Fehlen eines autohämolytischen Ambozeptors verantwortlich machte, und ferner, **daß schwächende Momente, wie Übermüdung usw. das Zustandekommen der Reaktion begünstigen.** (Vgl. Gelegenheitsursachen des Schwarzwasserfiebers.)

Erwärmt man das hämolysinhaltige Serum ½—1 h auf 56—60°, verschwindet indes die hämolytische Wirkung, um nach Zusatz von frischem Serum wieder zu erscheinen. Wir können demnach an dem Hämolysin 2 Komponenten unterscheiden, den wärmebeständigen hämolytischen Ambozeptor und das durch Erhitzen zerstörbare, aber durch Zusatz frischen Serums wieder ersetzbare Komplement. **Sehr wichtig ist, daß das Komplement nach Anfällen von paroxysmaler Hämoglobinurie unter Umständen scheinbar ganz fehlen kann, was den Nichteintritt neuer Anfälle von paroxysmaler Hämoglobinurie trotz erneuter Einwirkung von Kälte erklärlich macht.** Donath und Landsteiner konnten ferner durch Behandlung eines Tieres mit diesem Hämolysin auch antihämolytische Sera herstellen.

Dies alles sollte für die experimentelle Erforschung der Hämoglobinurieen überhaupt sehr wichtig werden.

Der Gedanke drängte sich auf, daß wir im Organismus vielleicht ständig das Vorhandensein von Hämolysin und Antihämolysin, die sich gegenseitig die Wage halten, annehmen müssen, und daß es zur Hämolyse erst kommt, wenn dieses Gleichgewicht gestört wird.

Bei der paroxysmalen Hämoglobinurie muß man sich vorstellen, daß unter dem Einfluß der Kälte der hämolytische Ambozeptor an die r. Bl. gebunden wird, wodurch diese sensibilisiert werden, und daß dann die Hämolyse unter dem Einfluß des Komplements eintreten kann.

Lägen die Verhältnisse bei Schw. ähnlich, hätten wir auch hier Hämolysine und Antihämolysine, und es müßte zu Schw. kommen, wenn die Bildung der Antihämolysine gehemmt wird, bzw. eine Störung des Gleichgewichts zwischen Hämolysinen und Antihämolysinen eintritt. Leider ist aber die Sachlage durchaus nicht so einfach. Schon bei der M., bei der auch KÜLZ das Wirken von Hämolysinen und Antihämolysinen annahm, waren die Resultate beim Suchen nach ersteren bekanntlich durchaus nicht eindeutig, meist sogar negativer Natur. AMENILLE und seine Mitarbeiter (1918) scheinen allerdings Antihämolysine anzunehmen.

Auch DE BLASI fand Hämolysine nur bei einem Teile seiner M.-Kranken, und diese Hämolysine mußten von den gewöhnlichen, aus Ambozeptor und Komplement bestehenden Hämolysinen, da sie wärmebeständig und durch Alkohol ausziehbar waren, außerdem noch getrennt werden.

Immerhin wären weitere Untersuchungen darüber noch wünschenswert.

Bei Schwarzwasserfieber verlief das Suchen nach Hämolysinen jedenfalls meist negativ.

Vgl. CASAGRANDI, CELLI und CARDUCCI, die seinerzeit nicht einmal Isolysine, geschweige denn Autohämolysine im Serum von Schw.-Kranken finden konnten.

(Erinnern wir uns ferner daran, daß zuweilen auch das Serum mancher ganz gesunden Personen hämolytisch auf die r. Bl. anderer wirken kann.)

Auch WHIPPLE beobachtete, im Gegensatz zu ZWEIG und MATKO, bei Einwirkung des Serums von Schw.-Kranken auf normales Blut keine Hämolysine, ebensowenig NOCHT und CHRISTOPHERS und zwar weder bei Gesunden noch bei Malarikern. Selbst der Zusatz von Ch. gab dem Schw.-Serum keine hämolytische Kraft.

Demgegenüber sei aber auf eine Angabe GASBARRINIS verwiesen. Derselbe konnte zwar im Schw. Serum während und zwischen den Schw.-Anfällen bei Anwendung der gewöhnlichen Technik von DONATH und LANDSTEINER keine Autolysine finden, wohl aber bei Zusatz einer allerkleinsten Menge Ch., die an sich ganz ungenügend war, hämolytisch zu wirken. Diese Mitteilung fordert dringend zu weiteren Nachprüfungen auf. Auch DE BLASI konnte bei 2 von 5 Schw.-Kranken nur gewöhnliche Isolysine finden, keine Autolysine.

Allerdings könnte man immer noch einwerfen, daß Hämolysine vielleicht doch bei Schw. gebildet würden, nur daß sie möglicherweise gleich im Augenblick des Entstehens durch die Zellen des Organismus verankert oder aufgehoben werden durch Vorhandensein von Antihämolysinen.

Nach BREM könne es in der Tat zu Schw. kommen, wenn die Bildung dieser Antihämolysine durch M., Ch., Erschöpfung usw. gehindert würde.

BREM und ZEILER stellten sich angeblich auch aus Extrakten von Perniziosapa. ein starkes, **thermolabiles** Hämolysin her und konnten mit drei Teilen dieses Extraktes einen Teil einer 5%igen roten Blutkörperchenaufschwemmung im Zeitraum von 20 Minuten bis 1 h völlig hämolysieren, die Wirkung aber hindern durch ein Teil Serum von einem Gesunden, einem mit perniziöser M. und zwei mit Schw. Das betreffende Antihämolysin war thermostabil. Bei Zusatz von Ch. zu dem antihämolytisch wirkenden Serum schien das Serum, das von zwei Schw.-Kranken stammte, an antihämolytischer Kraft nachzulassen. Indes bedarf dieser Befund noch der Bestätigung. Vergessen wir außerdem nicht, daß, wie früher ausführlich erwähnt, ja vielfach Malariapa. bei Schw.-Ausbruch gar nicht nachweisbar sind, wir also auch nicht von hämolytischen Pa.-Extrakten in solchen Fällen sprechen können.

BARRATT und YORKE konnten jedenfalls trotz ihrer äußerst sorgsamen Untersuchungen bisher auch kein Hämolysin im Schw.-Serum nachweisen, ebensowenig Verfasser.

DE RAADT nimmt aber doch Hämolysine an (die gleichzeitig auch parasitizide Wirkung haben sollten). Der schon früher erwähnte hämolytische Ambozeptor sei ja immer ständig vorhanden. Wenn nun plötzlich der Komplementgehalt gesteigert würde, könnte es, z. B. infolge Virulenzsteigerung der Pa. durch Ch. zu akuter Hämolyse kommen.

In der Tat will ja MONTORO DE FRANCESCO in Kalabrien Fälle von äußerst bösartiger M. beobachtet haben, bei denen nach Gebrauch von Ch. in den üblichen Dosen das Fieber sich steigerte und erst nach Injektion von 2,0 g Ch. bihydrochl. nachließ. Eine experimentelle Begründung fehlt aber noch.

DE RAADT hat die Frage auch experimentell in Angriff genommen, indem er frisches Serum von chininisierten, chronisch malariakranken Javanen auf sensibilisierte Hammelblutkörperchen einwirken ließ, worauf in 8 von 15 Fällen z. T. starke Hämolyse eintrat.

Die hämolytische Kraft des Serums hätte mit anderen Worten infolge der Zunahme an Komplementgehalt nach der Ch.-Einnahme bei gewissen Personen eine erhebliche Steigerung erfahren. Ebenso wie Ch. könnten auch die übrigen sog. Gelegenheitsursachen des Schw. wie Überanstrengung, Abkühlung, Traumen usw. nach vielleicht vorübergehender Komplementabnahme eine Überproduktion von Komplement, sozusagen explosionsartig, bedingen. Es ist das eine Angabe, die Nachprüfung auf weit größerer Basis, als sie DE RAADT bisher geben konnte, erfordert. Würde sich die Angabe bestätigen, wäre eine schöne Vereinfachung des Problems gegeben.

Bis auf weiteres bleibt die Frage nach dem Wesen des X jedenfalls noch offen, nachdem NOCHT die Angaben DE RAADTS nicht bestätigen konnte.

Immerhin sei in diesem Zusammenhange aber doch noch darauf hingewiesen, daß CASAGRANDI bei der ebenfalls zu Hämoglobinurie führenden Piroplasmose der Rinder im Serum Hämolysine gefunden haben will, die bei ½ h dauernder Erwärmung auf 55° inaktiviert wurden und auch nach Zusatz frischen Serums nicht reaktiviert werden konnten.

Vielleicht dürfte für die Nachprüfung der erwähnten und noch weiter unten zu schildernden hämolytischen Versuche noch der Hinweis auf die Verhältnisse beim Kobragift nützlich sein.

Dasselbe vermag nach ALESSANDRINI die r. Bl. des Pferdes bei einer Verdünnung von 1 : 2000 bis 1 : 4000 aufzulösen. **Verdünnt man es auf 1 : 10000, findet Hämolyse nur bei Zusatz von Lezithin statt.** Dieses würde also nach der üblichen serologischen Anschauung die Rolle des Komplements spielen. Kobragift, das an sich nicht mehr hämolytisch wirkt, vermag ebenfalls noch Hämolyse zu bewirken, wenn man hypotonische Kochsalzlösungen, die an sich ebenfalls nicht hämolytisch wirken, z. B. 0,6 3 %ige, zusetzt.

Wir sehen schon aus diesem sehr wichtigen Befunde beim Kobragift, wie sehr unter Umständen das Zusammenwirken mehrerer Faktoren die Hämolyse zu beeinflussen vermag.

(Ob es sich bei dem Lezithinzusatz um die Wirkung des Lezithins oder der Fettsäuren, bzw. der Saponine, welche sich im Lezithin des Handels finden, handelt, müßten weitere Untersuchungen lehren.)

Nach neueren Arbeiten von DUNGERNS und COCAS würde es sich in Wirklichkeit um die Wirkung eines im Kobragift enthaltenen fettspaltenden **Ferments** handeln, welches **Lezithin** unter Abspaltung von Ölsäure und flüchtigen Fettsäuren zersetzt und aus diesem Lipoid hämolytisch äußerst aktive Derivate erzeugt. Wörtlich nach der II. Auflage.

Wir kommen auf diesen Punkt weiter unten bei den wichtigen experimentellen Untersuchungen KRITSCHEWSKYS und MURATOFFAS (1923) über die hämolytische Wirkung von Ch. + Lezithin noch zurück.

b) Ist der hämolytische Faktor gebunden an die roten Blutkörperchen bei Schwarzwasserfieber-Kranken, bzw. an das hämopoetische System?

Wir können hier gleich vorweg nehmen, daß es bisher nicht gelang, in den wässerigen Extrakten der r. Bl. von Schw.-Kranken spezifische Autohämolysine zu finden.

Da es sich bei Schw. um akute Hämolyse handelt, war es anfangs auch nur natürlich, in den r. Bl. des gesamten, d. h. also auch des peripheren Blutes, die Angriffspunkte für die hämolytisch wirkende Ursache des Schw. zu suchen und bei Schw.-Kandidaten eine abnorme Blutbeschaffenheit vorauszusetzen.

Leider erbrachten die darüber angestellten Untersuchungen bis jetzt kein eindeutiges Resultat.

BIGNAMI und BASTANELLI führten die Verminderung der Resistenz der r. Bl. gegen die hämolytisch wirkende Noxe auf die anatomischen Veränderungen der hämopoetischen Organe zurück. Bei Besprechung der anatomischen Verämderungen des Knochenmarks werde ich darauf zurückzukommen haben. A. PLEHN machte dagegen geltend, daß dann Schw. doch viel häufiger sein müßte in Gegenden mit häufiger chronischer M. (wo es zu Milztumoren kommt, wie z. B. in Italien).

Wir hatten aber schon früher gesehen, daß ein starker Milztumor einfach als Reaktion des Organismus aufzufassen ist, und daß bei hochendemischer M. der Milztumor sogar wieder zurückgeht.

Auch sah ich, im Gegensatz zu NOCHT, **schwerstes Schw. selbst bei kaum nachweisbarem Milztumor und bei kräftigsten Leuten eintreten, die, äußerlich wenigstens, keine Zeichen einer Blutveränderung aufwiesen.**

A. PLEHN führte die Hämolyse der r. Bl. darauf zurück, daß die blutbildenden Organe durch die fortgesetzt hohen Anforderungen, welche die anämisierende Wirkung der latenten M.-Infektion an ihre Leistungen stellt, zeitweise funktionell erschöpft würden. Dieselben könnten dann, insbesondere nach gehäuften akuten Fieberanfällen, nach Ernährungsstörungen und Entbehrungen, den gesteigerten Bedarf des Organismus nur noch mit einem qualitativ minderwertigen Material decken.

In der Tat kann man nun im Blute von Schw.-Kandidaten vor dem Anfalle beobachten:

1. öfter das gehäufte Auftreten von basophilen r. Bl., welche während des Anfalls meist mehr oder weniger völlig verschwinden, da sie als weniger resistente Gebilde scheinbar zuerst zugrunde gehen;

2. zuweilen eine schnelle Auflösung der r. Bl. in Kochsalzlösungen, in denen normale r. Bl. sich noch nicht auflösen. Ich sah selbst aber nur 2 derartige Fälle.

3. eine, zuweilen sehr ausgesprochene, Verminderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Diese habe ich, im Gegensatz zu MURRI, in allen von mir darauf untersuchten Fällen, meines Wissens als Erster, feststellen können.

In den meisten Fällen waren aber diese Merkmale (mit Ausnahme des unter 3 erwähnten) auch nicht festzustellen, auch nicht in solchen, bei denen es kurz nach dem Überstehen des Schw. zu einem Rückfall kam.

Die Resistenz der r. Bl. bei Schw. zeigte sich somit nach fast allen Autoren durchschnittlich unverändert. (ZIEMANN, A. PLEHN, NOCHT, DE LANGEN (1918), KLIGLER (1923) und andere.)

Nur nach ARMAND-DELILLE, ABRAMI, PAISSEAU und LEMAIRE („Le Paludisme Macedonien") zeigte sich bei Schw. in Mazedonien die Resistenz der r. Bl. sehr vermindert in den ersten h. Es trat Hämolyse schon ein in einer physikalischen NaCl-Lösung von 0,7, um später schnell normale Werte (0,42) zu erreichen. Vielleicht spielten hier die Kriegsverhältnisse mit. ROW fand in 2 Fällen von Perniziosa einen gewissen Grad von Hämolyse schon in 0,5% Kochsalzlösung, ohne daß die beiden Fälle sich zu Schw. entwickelten.

Hinsichtlich Größe, Form und Farbe der r. Bl. und des spezifischen Gewichts konnte sich das Blut der Schw.-Kandidaten genau wie das normaler Menschen verhalten, um erst nach Ausbruch des Schw. (aber durchaus nicht immer) deutlich eine Neigung zu degenerativem Einschlag aufzuweisen. Es konnten also ganz dieselben Verhältnisse wie bei paroxysmaler Hämoglobinurie herrschen.

MURRI versuchte auch das Medium, in dem sich die r. Bl. seiner mit so enormer Neigung zur Hämolyse begabten Patientin befanden, zu ändern, und so in den Mechanismus der Hämolyse einzudringen.

Er verabreichte seiner Patientin bis 40 g basisches Natriumphosphat, Natriumbicarbonat und Magnesiumcarbonat, am anderen Tage 60 Tropfen Salzsäure, gab auch 60—80 g Harnsäure, da HAIG angegeben hatte, daß Hämoglobinurie durch einen Überschuß von Harnsäure im Blut bedingt sei, und ließ ferner stark schwitzen. In der Tat erzielte er dadurch im Blute nach Belieben Veränderungen der Alkaleszenz und des spezifischen Gewichtes usw., aber nie Hämolyse.

Hiernach können wir sagen, daß ein Hämolysin bei Schw. mit Sicherheit im peripheren Blute bisher weder im Serum noch gebunden an die r. Bl. nachgewiesen werden konnte. Vgl. hierzu indes weiter unten die wichtigen Befunde KRITSCHEWSKYS und MURATOFFUS (1923) über die Speicherung von Lipoiden in den r. Bl. bei M., die in Verbindung mit Ch. Hämolyse bedingen könnten.

c) **Ist vielleicht doch das X gleich zu setzen dem Chinin,** wenigstens in Fällen von Ch.-Hämoglobinurie? Wir hatten zwar schon früher auf Grund einer großen Statistik dargetan, daß das Ch. ganz unmöglich in **allen** Fällen den Anfall auslösen konnte, und daß das Ch. allein nicht spezifisch hämolytisch auf r. Bl. wirkt. Es ging das schon daraus hervor, daß ich bei Kranken, deren Hämolyse durch Ch. ausgelöst wurde, noch mehrere Tage nach Ausbruch des Fiebers infizierte r. Bl. beobachten konnte.

Jedoch in einem der ausgesprochensten Fälle von Ch.-Idiosynkrasie, die in der Literatur bisher mitgeteilt sind (von ZIEMANN beschrieben), erzeugte bereits 0,004 g Ch. Albuminurie, 0,005 g Hämoglobinämie, 0,01 deutliche Hämoglobinurie, und jede einmalige Gabe, die gleich um mehr als 0,001 die vorhergehende überschritt, erzeugte gleich mit tödlicher Sicherheit deutlichste Hämolyse. Mit anderen Worten, die minimale Menge von 0,001 g Ch. war imstande, eine Blutmenge von etwa 5 Kilo hochgradig zu verändern. **Müßte** man da nicht in solchen Fällen, von denen später noch ähnliche bekannt geworden sind, eine direkte Wirkung des Ch. als hämolytisch wirkenden Blutgiftes annehmen?

Das Experiment sprach seinerzeit gegen diese Annahme.

1. Versetzte man das Blut eines Schw.-Kandidaten und eines völlig Gesunden im gleichen und steigenden Verhältnis mit einer Chininlösung von 1 : 10000 (0,9% Kochsalzlösung), so trat in den beobachteten Fällen keine Hämolyse auf.

2. Dasselbe Resultat trat ein, als ZIEMANN statt der Ch.-Lösung von 1 : 10000 (0,9% Kochsalzlösung) das chininisierte Blut gesunder Negerkinder (in dem Ch. auch im Verhältnis von 1 : 10000 angenommen wurde) auf das Blut eines Schw.-Kandidaten, eines Schw.-Kranken und eines völlig Gesunden einwirken ließ. Leider wurde damals zu diesen Versuchen nicht auch chininisiertes M.-Blut verwandt.

Die Frage wurde trotzdem von den verschiedenen Autoren weiter behandelt. MCGILCHRIST teilte die Ch.-Salze je nach ihrer hämolytischen Wirkung in vitro ein

a) in stark hämolytische (z. B., um nur die gebräuchlichsten zu nennen, Ch. bisulfuric., bihydrochlor.),

β) in schwach hämolytische (z. B. Ch. sulfuric., hydrochlor., hydrobromic., valerianic.),

γ) in sehr schwach hämolytische (Ch. acetic. carbonic.),

δ) in nicht hämolytische, die aber Autolyse nicht verhindern (Ch. phosphoric.).

ε) in nicht hämolytische, die Autolyse verhüten (z. B. die Ch.-Base, Ch. tannic.)

Eine Statistik über die Beziehungen der therapeutisch verwandten, stark hämolytischen Ch.-Salze zum Schw. fehlt indes noch.

Erwähnt sei zwar in diesem Zusammenhange, daß Cardamatis bei Verwendung von Ch. muriat. in der Gegend von Marathon nur 7 Fälle von Schw. erlebte, weit mehr aber bei Neu-Anchialos im Golfe von Volo bei Anwendung von Ch. bisulf. Wir sahen aber schon früher, wie sehr wechselnd das Verhalten von Schw., je nach Zeit und Gegend, sein kann, so daß der Befund von C. sehr wohl ein zufälliger sein könnte. In meinen Fällen hatte übrigens ganz überwiegend Ch. hydrochloric. die Anfälle ausgelöst.

Aber auch weitere, sehr exakte experimentelle Untersuchungen, wie von Nocht, Barratt und Yorke, zeigten, daß in vitro bei Anwendung therapeutischer Dosen von Ch. auf die r. Bl.-Aufschwemmungen von Gesunden, Malarikern und Schw.-Kranken keine Hämolyse eintrat. Vgl. auch Kligler (1923).

B. und Y. konnten bei Einwirkung von Ch. bihydrochloric. auf r. Bl. im Plasma bei Temp. von 37° C erst nach Erreichen einer Konzentration von 0,5 % Hämolyse erzielen. Selbst angenommen nun, daß das Ch. in vivo nicht von der Leber und den Endothelien der Gefäße abgefangen würde (vgl. S. 363 und 364), müßte man schon, um eine Ch.-Konzentration in vivo (bei einer Blutmenge von 5 Litern) von 0,5% und damit Hämolyse zu erreichen, eine Ch.-Menge von etwa 25 g geben, oder 0,39 auf 1 kg Körpergewicht. Eine derartige Menge würde aber tödlich wirken und wird daher mit Absicht auch niemals gegeben. Jedenfalls würden demnach selbst 3 g Ch., intravenös auf einmal gegeben, keine Hämolyse bedingen können.

Erwähnt sei aber doch der Einwurf McGilchrist's, daß bei Störungen in der Leber und bei Säuredyskrasie die stark hämolytischen Ch.-Präparate vielleicht ätiologische Bedeutung gewinnen könnten.

Experimentelle Beweise dafür fehlen indes noch.

Weitere Untersuchungen über die hämolytische Wirkung des Ch. auf stark infiziertes M.-Blut in vitro wären noch wünschenswert. In vivo stoßen sie bis jetzt auf größte Schwierigkeiten, da wir noch zu wenig über die Aufspaltung des Ch. im Organismus unterrichtet sind (S. 367).

Bijon, der im Gegensatz zu anderen Autoren die Resistenz der r. Bl. von Chininisierten wie auch von Malarikern vermindert fand, sah bei Kombination von M. + Ch. die Resistenz auffallenderweise sogar vermehrt.

In diesem Zusammenhange sei aus weiter unten zu erklärenden Gründen noch ein interessantes Tierexperiment Bijon's erwähnt.

Wenn man Kaninchen Ch. einspritzt, wird nämlich nach Bijon während der ersten 4 bis 5 Tage die Resistenz der r. Bl. relativ wenig verändert; dann tritt plötzlich ein Umschlag ein, und die Resistenz vermindert sich plötzlich stark, auch wenn man den Tieren kein neues Ch. einspritzt.

Alle die oben erwähnten Beobachtungen, insbesondere die von Nocht, Barratt und Yorke, de Raadt, Gasbarrini, Ziemann und anderen

Zusammenfassend

können wir zunächst folgendes schließen:

Das Ch. (bzw. ein anderes Medikament) oder eine sonstige auslösende Ursache wirkt mit Sicherheit nicht direkt hämolytisch sondern indirekt bzw. nur in Kontakt mit einem anderen Körper[1]). Diese

[1]) Vgl. auch m. bereits früher geschilderte Ansicht, daß Ch. auch nicht direkt sondern indirekt auf die Malariapa. wirkt.

Anschauung wird auch von Christopheres, Bentley, Barratt und Yorke vertreten. Wenn wir bei unserem früheren Vergleich bleiben wollen, so wäre also das Ch. zunächst nicht dem brennenden Streichholz selber, das den Zunder im Hause in Flammen setzt, zu vergleichen, sondern der Hand, die das brennende Streichholz in den Zunder hineinwirft.

Bezüglich des näheren Mechanismus wären nun wieder zwei Möglichkeiten gegeben:

α) daß das Ch. oder eins der erwähnten anderen auslösenden Momente die Bildung von Antihämolysinen stört oder wenigstens das Gleichgewicht zwischen der Bildung von Hämolysin und Antihämolysin (de Blasi, Verdozzi und Cardamatis).

de Blasi und Verdozzi sahen nämlich, daß in dem Serum von Malarikern, das Isolysine enthielt, durch Zusatz von Ch. diese lytische Eigenschaft verhindert bzw. verzögert werden konnte.

Auch Bijon erklärt die Resultate in seinem obenerwähnten Tierexperiment bei Kaninchen mit dem Aufhören einer Antihämolysinbildung. Die letztere träte nur langsam wieder ein. Noch 11—15 Tage nach der letzten Ch.-Injektion konnte die Resistenz der r. Bl. vermindert sein.

Indes ist, wie schon früher erwähnt, diese Annahme experimentell noch nicht begründet. Jedenfalls dürften wir doch von Antihämolysinen erst reden, wenn die Gegenwart von Hämolysinen auch wirklich bewiesen wäre.

β) daß das Ch. Anlaß gibt zur Produktion hämolytisch wirkender Stoffe unter ev. Mitwirkung innerer Organe, wie Leber, Lungen, Milz, Nieren, Blut, bzw. daß diese hämolytisch wirkenden Stoffe das Ch. erst aktivieren und damit zur Hämolyse befähigen.

Eine Stütze findet die erstere Vermutung scheinbar in der Beobachtung Nochts, wonach die autohämolytische Wirkung von Milz,- Leber- und Nierensaft durch Ch. erheblich gesteigert werden könnte.

Wenn er z. B. Hunden den Milzsaft anderer Hunde intravenös einspritzte und Ch. subkutan gab, so kam es bei den Versuchshunden zu Hämoglobinurie. Ch. allein hatte nie diese Wirkung. (Ziemann konnte sogar durch Kolossaldosen von 30 g Ch. per os bei piroplasmakranken Eseln und von 5 g bei piroplasmakranken Hunden keine Hämoglobinurie erzeugen.)

Nocht glaubt daher auch, daß es bei gewissen Fällen von M. mit subakuter Blutveränderung (Anämie und Milztumor) zu einer Vermehrung der autohämolytischen Kräfte der Leber, Milz und Nieren käme, so daß das Hinzukommen von geringen Ch.-Mengen genügte, um eine akute Steigerung der Hämolyse herbeizuführen. Es handelte sich also nicht um eigentliche, im Blute kreisende Hämolysine.

Auch Nolf nimmt an, daß bei Einwirken des Milzsaftes auf die eigenen Blutkörperchen regelmäßig Hämolyse eintritt. Auch die Leber, Mesenterialdrüsen, Niere, Herz, Hoden, Gehirn, Submaxillardrüsen, Schilddrüse sollten Hämolyse bedingen, aber weit weniger als die Milz, der nur noch die Lunge nahekommen sollte.

Gilbert, Chabroi und Bénard fanden gegenüber Widal, Abrami und Brulé Hundemilzextrakt sogar schon eine h nach dem Tode hämolytisch wirksam gegenüber Hunde-r.-Bl., dagegen gegen Menschen- und Hammelblut völlig unwirksam. Ebenso beobachtete Lintvarev in 1 Fall von Banti'scher Krankheit Zerstörung der r. Bl. in Leber und Milz. (Die r. Bl. gelangten von der Milz in Erythrophagen nach der Leber, wo sie zu Gallenfarbstoff verarbeitet wurden. Als Ursprungsort dieser Erythrophagen sieht er die Milzfollikel an, in denen durch Toxinwirkung die Produktion der Erythrophagen angeregt würde.)

Jedenfalls scheint in den Makrophagen der genannten Organe eine Phagozytose der r. Bl. stattzufinden.

Über den Grad dieser Phagozytose (und der dadurch bedingten Hämolyse) ist allerdings noch keine Einheit unter den Autoren erzielt.

CHRISTOPHERS und BENTLEY sind sogar geneigt, diesen Makrophagen eine Rolle bei der Hämolyse zuzuweisen. WHIPPLE indes bestreitet dieses, da dieselben Makrophagen auch die r. Bl. bei Typhus abdominalis in sich aufnehmen, ohne daß es zu Hämoglobinurie käme.

BARRATT und YORKE fanden die Phagozytose der r. Bl. in Milzausstrichen von Schw.-Leichen relativ gering, die r. Bl. oft auch ganz unverändert. Ich selber möchte mich auf Grund meiner Milzausstriche ebenfalls der Meinung von WHIPPLE und BARRATT und YORKE anschließen.

Meines Erachtens brauchen wir aber zur Erklärung der Hämolyse auch gar nicht auf die Phagozytose (mindestens nicht allein) zurückzugreifen. Erinnern wir uns, daß nach den früheren Darlegungen in den Schw.-Fällen mit Ch.-Ätiologie Ch.-Ablagerungen in inneren Organen zurückbleiben, die theoretisch bei Veranlagten ebenfalls (indirekt) Anlaß zu Hämolyse geben könnten, auch wenn der Tag der Ch.-Einnahme schon längst vorbei ist.

Bisher dürfte jedenfalls die Annahme ad β, wonach wir also mit der Bildung von spezifischen Autohämolysinen bzw. mit einer Kombination der Wirkung von Ch. und hämolytischen Körpern zu rechnen hätten, größere Wahrscheinlichkeit als die Annahme ad α besitzen.

Nach meiner früheren Meinung sprachen für das Vorhandensein von spezifischen Autohämolysinen auch die von mir schon in der 1. Auflage als erstem erwähnten Fälle, bei denen es zu immer erneutem, schubweisem Auftreten von Anfällen unter Schüttelfrost und schnellem Anstieg der Temperatur kommt, zuweilen sogar zweimal an einem Tage, bei denen jede Wirkung der schon längst abgestorbenen Pa. und des längst aus dem Kreislauf ausgeschiedenen Ch. auszuschließen ist. Es wurde damals hinzugefügt:

„Mit Trauer sieht in solchen Fällen der Arzt dem Wirken der sich **immer erneuernden, fermentartig wirkenden Hämozytolysine zu.** Gerade solche Fälle, die Verfasser in letzter Zeit nicht zur Verfügung standen, müßten zum Studium der Hämozytolyse beim Schw. herangezogen werden." Schon jetzt sei betont, daß vielleicht beide Möglichkeiten ad β) vorliegen.

Ehe wir weiter auf die Autohämolysine eingehen, streifen wir noch den

Sitz der Hämolyse, ob allein in den inneren Organen oder im ganzen Gefäßsystem.

Schon bei Erforschung der paroxysmalen Hämoglobinurie war manchen Autoren aufgefallen, daß sie zwar Hämoglobinurie, aber auffallenderweise keine Hämoglobinämie beobachteten. Dies schien dafür zu sprechen, daß die Hämolyse (mindestens z. T.) nicht im peripheren Blute stattfand. Dies vermutet auch DE LANGEN (1918). Auch der Umstand, daß man meist nur im Anfange der Hämolyse und nur vorübergehend Blutschatten im peripheren Blute zu sehen bekommt, schien das zu beweisen.

Dieselbe Erfahrung wurde nun von manchen Autoren auch beim Schw. gemacht. Einige scheinen sogar so weit zu gehen, Hämoglobinämie (und also Hämolyse im peripheren Blute) überhaupt auszuschließen.

Indes sah ich, wenn das Serum gleich im Beginne des Anfalls untersucht werden konnte, mehrfach sehr wohl Hämoglobinämie und halte es auch für möglich, daß sich das Serum des Hb. (wie auch des Ch.) als schädlichen Fremdkörpers sehr schnell zu entledigen versucht durch Ablagerung in den verschiedensten Körperzellen. Vielleicht stammen daher die Widersprüche. Auch BARRATT und YORKE beobachteten Hämoglobinämie vor Eintritt der Hämoglobinurie, ebenso DE LANGEN (1918), der anfangs auch kein Hb. im Serum finden konnte, später aber bei guter Beleuchtung und mit gutem Spektroskop in 5 von 9 Fällen. CIVALLERI steht auf ähnlichem Standpunkt.

Bignami dagegen vermißte Hämoglobinämie während des Anfalles, nicht selten auch Stephens, während Murri die Möglichkeit des Bestehens einer Hämoglobinämie vor dem Eintritt der Hämoglobinurie auch betont.

Barratt und Yorke, die den Hb.-Gehalt des normalen Serums zwischen 0,1—0,25% schwanken sahen, konnten während des Schw. eine Steigerung bis zu 0,95% feststellen.

Wie groß das Maximum des Blutplasmas an Hb-%-Gehalt während des Schw.-Anfalles sein kann, wissen wir noch nicht. Die Grenze der Sichtbarkeit des Oxyhämoglobinstreifens bei spektroskopischer Betrachtung lag bei den Versuchen jener Forscher bei 0,02% (bei Untersuchung bei Tageslicht von mäßiger Helle). Zugrunde gelegt wurde eine Mischung von 0,4 ccm Blut und 0,1 ccm einer 1% Lösung von oxalsaurem Kalium.

Dann wurde zentrifugiert und das abgeheberte Serum in einer Glassäule von 18 mm Höhe und 4 mm Durchmesser untersucht.

Achard verlegte den Sitz der Hämolyse ganz in die Nieren, und auch Giemsa erörterte die Frage, ob nicht wegen des relativ starken Ch.-Gehaltes einer Ch.-Schw.-Niere die Hämolyse unter gewissen Bedingungen in der Niere zustandekommen könnte.

Es ist daher immerhin interessant, daß de Blasi, neuerdings auch Dudgeon, bereits angibt, im Nierenextrakt bei einem Schw.-Fall hämolytische Eigenschaften gefunden zu haben, beim Nierenextrakt eines Gesunden dagegen nicht, und daß auch Murri mit dem Harn einer Schw.-Patientin vorübergehend hämolytisch auf das Blut der betreffenden Kranken und eines völlig Gesunden einwirken konnte.

A. Plehn (1920) verlegte auf Grund histologischer Befunde den Sitz der Hämolyse ebenfalls in die Nieren (vgl. Weiteres unter patholog. Anatomie des Schw.), was aber von Salvioli (1922) in sehr sorgfältigen Nachprüfungen bei 13 Fällen nicht bestätigt werden konnte.

Wir werden auf diese Frage weiter unten wieder zurückzukommen haben.

Wir werden wohl der Wahrheit am nächsten kommen mit der Annahme, daß die Hämolyse vielleicht zu einem mehr oder weniger großen Teile, aber nicht ausschließlich, in inneren Organen stattfindet.

Ev. Beteiligung des retikulo-endothelialen Apparates bei der Entstehung der Hämolyse und des Ikterus.

In diesem Zusammenhange sei noch auf Barrenschen und Glässner 1923) verwiesen.

Nach ihnen wirkten entweder in der Leber gebildete Stoffe hämolytisch (Gallensäuren) oder Oxydationsprodukte des Cholesterins in einer pathologisch veränderten Leber, (? Verf.) oder aber es käme durch den retikulo-endothelialen Apparat zur Bildung gewisser Stoffe, die eine Herabsetzung der r. Bl.-Resistenz bedingten. Lubarsch hält aber wohl mit Recht die Rolle des retikulo-endothelialen Apparats für durchaus ungeklärt. Vgl. auch Kubo (1917).

Das Schwarzwasserfieber als etwaiger fermentativer oder katalytischer Vorgang.[1]

Ich selbst sprach oben bereits von sich immer erneuernden, fermentartig wirkenden Stoffen, die in Fällen von Schw. Anlaß geben könnten zu immer erneut auftretender Hämolyse. Fermente sind, wie die gleich zu erwähnenden katalytischen Stoffe, Substanzen die

a) schon in geringsten Mengen, ohne in den Endprodukten einer chemischen Reaktion zu erscheinen, dieselbe beeinflussen können,

[1]) Leider hat bei diesem Abschnitt die Arbeit von Oppenheimer und Kuhn (1924) „Die Fermente und ihre Wirkungen“, 5. Aufl., 1924 nicht mehr berücksichtigt werden können.

β) nur in ganz bestimmten Medien und auf ganz bestimmte Stoffe wirken,

γ) an bestimmte Konzentrationsbreiten gebunden sind.

Mit anderen Worten, ihre Wirkung erfährt keine weitere Steigerung mit Vermehrung ihrer Menge, nachdem eine gewisse Grenze erreicht ist.

Bezeichnen wir beispielshalber die Konzentrationsbreite eines Ferments X gegenüber 100 g eines bestimmten Stoffes Y mit sagen wir 0,00001 g nach unten und 0,005 g nach oben, so heißt das, daß selbst ein Mehr als 0,005 g auch nicht stärker fermentativ wirkt als jene Menge.

Als Beispiele fermentativer Wirkungen sei nur erinnert an das Trypsin, das nur auf Protein, an die Lipase, die nur auf Fette einwirkt, an das Labferment, das schon in äußerst geringen Mengen das Kasein der Milch zur Gerinnung bringt.

Unwillkürlich kommt da der Gedanke, ob nicht in Fällen wie in meinem früher geschilderten, wo jede Steigerung der jedesmaligen Ch.-Dosis um mehr als 1 mg mit unfehlbarer Sicherheit deutliche Hämolyse auslöste, eine Art Fermentwirkung, unter Mitwirkung innerer Organe, anzunehmen ist. Wir haben ja das Ch. als direkt hämolytisch wirkenden Faktor schon früher ausschließen können. Doch lassen wir diese Frage hier zunächst noch in der Schwebe und ziehen auch noch die katalytisch wirkenden Stoffe in unsere ätiologische Betrachtung hinein.

Schwarzwasserfieber und Katalyse.

Den Fermenten mindestens sehr nahestehend und sicher mindestens sehr verwandt sind die katalytisch wirkenden Stoffe. Vielfach dürfte es sich nur um eine verschiedene Bezeichnung derselben Substanz handeln. Die oben für die Fermente abgegebene Definition kann man sinngemäß auch auf die Katalysatoren übertragen.

WILHELM OSTWALD unterscheidet unter ihnen negative, die einen chemischen Prozeß verlangsamen, und positive, die ihn beschleunigen.

Wir alle wissen, daß z. B. H^2SO^4 die Stärke in Zucker verwandelt, ohne selbst dabei verändert zu werden, daß Mangansuperoxyd die Entwicklung von O aus Kalium chloricum bei einer Temperatur bewirkt, bei welcher das Salz allein sich nicht zersetzt, daß ferner schon geringste Mengen kolloidalen Platins vielfache Mengen Knallgas zur Explosion bringen können.

Neuerdings hat TRAUBE gegenüber W. OSTWALD 3 Arten von Katalysatoren unterschieden

α) die Bradysatoren (von βραδύς = langsam) = negative Katalysatoren OSTWALDS,

β) die Tachysatoren (von ταχύς = schnell) = positive Katalysatoren OSTWALDS,

γ) die Eklysatoren (von (ἐκλύτειν = auslösen), einen chemischen oder physikalischen Vorgang auslösenden. Es wären das die Fermente.

TRAUBE faßt überhaupt unseren ganzen Organismus als katalytische Maschine auf, welche sich, abgesehen von den Wirkungen der Eklysatoren (Fermente), aus dem Wettspiel von Bradysatoren und Tachysatoren, d. h. hemmenden und beschleunigenden Faktoren zusammensetzt. Diese seien ihrerseits wieder abhängig von Änderungen der Oberflächenspannung.

Lähmungen, Erregungen, Ermüdung, Schlaf seien auch katalytische Prozesse.

Als Bradysatoren wirkten z. B. der größere Teil der Kohlenstoffverbindungen und die Toxine. YOUNG (erwähnt nach TRAUBE) konnte in schwach alkalischer Lösung die oxydationshemmende Wirkung von Chinin (bei der Oxydation von Zinnchlorür und Natriumsulfit) noch bei einer Verdünnung von 1: 26000000 nachweisen.

Wichtig ist, daß nach TRAUBE unter Umständen (infolge Änderung der Umwelt) die Bradysatoren auch zu Tachysatoren und letztere zu ersteren werden könnten.

In bezug auf Einzelheiten sei auf TRAUBE selber verwiesen. Wir befinden uns hier auf einem Gebiet, wo noch unendlich viel Arbeit zu leisten ist. Ist doch über das innerste Wesen der Fermente und der Katalyse selber noch keine völlige Einigung

erzielt worden. Jedenfalls sehen wir, wie auch durch die Anschauung TRAUBES eine Brücke geschlagen wird von den Fermenten, d. h. den oben erwähnten Eklysatoren, zu den Katalysatoren.

„Die Fermente sind nach TRAUBE abgestimmte, kolloidale Komplexe, deren chemische Konstitution und Konfiguration nur soweit maßgebend ist, als sie die an der Oberfläche der Fermente wirksamen Kräfte beeinflußt. Dasselbe Ferment kann, wie beispielsweise die Erfahrungen der Immunochemie lehren, aus den verschiedensten Kolloiden bestehen, und **wiederum können kolloidale Aggregate derselben fermentativen Materie je nach der Beschaffenheit ihrer Oberfläche ganz verschiedene fermentative Wirkungen auslösen.** Ein mechanisches Schütteln genügt, um ein Ferment unwirksam zu machen, und eine Desaggregation macht es wieder wirksam. Was für die Fermente gilt, trifft auch zu für Komplemente, Toxine usw."

Unter Anwendung der Lehre von der Katalyse auf das Schw. hat nun KÜLZ das letztere auch als einen katalytischen Prozeß aufgefaßt.

Für gewöhnlich könne das Ch. die Antihämolysine, die sonst eine allgemeine Hämolyse verhinderten, so lange nicht schädigen, als diese Antihämolysine in genügend großer Zahl vorhanden seien. Würde aber die Menge des Antihämolysins bei zunehmender Blutverschlechterung klein genug und die des ins Blut übertretenden Ch. groß genug, könnte das jetzt im Überschuß befindliche Hämolysin durch das Ch. aktiviert werden, und es würde zu plötzlicher Hämolyse kommen können.

KÜLZ erinnert auch daran, daß das in inneren Organen, besonders in der Leber, deponierte Ch. ebenfalls katalytisch wirken könnte, da ja der Blutstrom das Blut und damit auch die Hämolysine in die inneren Organe führen müßte. Es könnte das besonders der Fall sein, wenn infolge Insuffizienz der Leber die Ausscheidung und Aufspaltung des Ch. im Organismus mangelhaft würde. Andere äußerten die Annahme, daß das Ch. wie ein Katalysator die in den hämopoetischen Organen aufgespeicherten Hämolysine aktivierte bzw. durch Vernichten der Pa. das Freiwerden von Hämolysinen ermöglichte. BARRATT und JORKE sehen im Ch. ebenfalls einen Katalysator.

Zur Veranschaulichung führt KÜLZ auch einige Experimente an, die die Rolle des Ch. als O-Überträger zeigen sollen. Hält man z. B. ein Stück Zucker in die Spiritusflamme, schmilzt es ohne Flammenentwicklung, verbrennt aber mit intensiver Flamme, wenn man eine geringe Menge Ch. (auch Euchinin und Methylenblau) vorher auf den Zucker träufelt.

Zeigte sich hier das Ch. also als positiver Katalysator, bewährte es sich in dem oben erwähnten Experiment YOUNGS als ein negativer, ein neuer Beweis für die Richtigkeit der Ansicht TRAUBES über die Verwandlungsfähigkeit der Katalysatoren.

Indes hat der früher versuchte Beweis von Hämolysinen bei Schw. sich noch nicht hat erbringen lassen.

Übrigens scheint die Frage, ob Katalysatoren oder die ganz nahe verwandten Fermente hier eine Rolle spielen, in praktischer Beziehung mehr von nebensächlicher Bedeutung.

Zum Schluß betrachten wir noch

das Schwarzwasserfieber als etwaigen anaphylaktischen Vorgang,

nachdem MICHELI auch bei der paroxysmalen Hämoglobinurie hämolytische und anaphylaktische Erscheinungen voneinander getrennt hat. Er führte z. B. die Allgemeinerscheinungen (Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen usw.) auf anaphylaktische Ursachen zurück. (Es wäre also noch zu untersuchen, ob der hypothetische hämolytische Ambozeptor und der anaphylaktische Antikörper identisch sind oder nicht.) Wir müssen uns immer wieder klar machen, daß wir ja bei dem **hämoglobinurischen Anfall einen ungeheuer komplizierten Vorgang vor uns haben,** und daß zweifellos außer dem Wirken von etwaigen Pa.-Toxinen und hypothetischen Hämolysinen wir mindestens auch noch die Wirkungen der Abbau-

und Zerfallsprodukte des Blutes, insbesondere des Stromas der untergehenden r. Bl. in Rechnung zu stellen haben.

Des besseren Verständnisses halber seien hier noch einige Vorbemerkungen über die Anaphylaxie gestattet.

Man kann die Anaphylaxie bekanntlich als Überempfindlichkeit infolge des parenteralen, also jenseits des Darmkanals erfolgten Abbaues artfremden Eiweißes mit Hilfe proteolytischen Zellfermentes auffassen.

Durch diese Einführung von anaphylaktisch wirkenden Antigenen wird der Organismus umgestimmt, in dem Sinne, daß er statt einer Resistenzerhöhung (einer vermehrten Immunität) gegenüber dem betreffenden Antigen vielmehr eine Resistenzverminderung erfährt. (Beispiele die bekannte Serumkrankheit und die Tuberkulinreaktion.) Trotzdem ist die erworbene Anaphylaxie nur als eine besondere Form der künstlich erworbenen Immunität zu betrachten und unterliegt auch im allgemeinen deren Gesetzen. Zum Zustandekommen der Anaphylaxie gehören zwei Stoffe, das Antigen (auch Anaphylaktogen oder Sensibilogen genannt) und der dazu gehörige Antikörper (auch Reaktionskörper oder anaphylaktischer Immunkörper genannt). Bedingung ist, daß die Antikörper, die zu den Globulinen gehören, in genügender Menge im Organismus kreisen, um in Verbindung mit dem Antigen den anaphylaktischen Schock auslösen zu können. Der Antikörper ist nach Kolle-Hetsch, wie die meisten Immunkörper, relativ resistent und verträgt eine länger dauernde Erhitzung auf 56°.

Durch die Vereinigung der beiden entsteht nun unter Bindung von Komplement ein Gift, das Anaphylatoxin. Die bei der Anaphylaxie entstehenden Gifte können ihre Wirkung schon in kleinsten Mengen äußern. Friedberger konnte solche herstellen, von denen bereits ein $^1/_{20000}$ der akut tödlichen Giftdosis genügte, um die Tiere nach Eintritt einer Anaphylaxie zu töten. **Bei dem Anaphylatoxin handelt es sich also voraussichtlich um ein Abbauprodukt von an sich ungiftigen Eiweißmolekülen,** die aber durch die Mitwirkung des Komplements, welches nach Art eines Ferments wirkt, giftige Eigenschaften erlangen.

Schon bei den Tieren bedingt das Anaphylatoxin Lähmung der peripheren, vasomotorischen Nerven mit folgender starker Blutdruckerniedrigung, wodurch sich unter Umständen auch die Somnolenz, die Atemnot, Krämpfe und das Erbrechen erklären lassen. Nach Auer und Lewis, erwähnt nach Kolle-Hetsch, kann es auch infolge Kontraktion der Bronchialmuskeln und dadurch bedingte Blähung der Lunge zur Dyspnöe kommen, eine Erscheinung, die wir auch beim hämoglobinurischen Anfall kennen lernen werden. Nur daß man bei letzterem die Dyspnöe bisher allein durch die schnelle Hämoglobinverarmung erklärte. Bekanntlich haben wir auch beim anaphylaktischen Schock der Tiere, je nach der Menge der in Frage kommenden Anaphylatoxine, Temperaturerniedrigung und T.-Erhöhung zu erwarten.

In bezug auf nähere Einzelheiten muß auf die serologischen Arbeiten von Friedberger, Dörr, Kraus und anderen verwiesen werden.

Unter Umständen können nun, wie Schittenhelm **betont, auch körpereigene Substanzen wie körperfremde wirken und Anaphylaxie bedingen.** In Übereinstimmung mit dieser Anschauung steht, daß auch gewisse Eiweiß-Abbau-Produkte, wie z. B. Pepton, sei es artfremdes, sei es arteigenes, vergiftend wirken können. Es kommt dann, je nach der Art des Abbauproduktes, zur Bildung verschiedener anaphylaktischer Toxine. Erfolgt der Abbau des Eiweißes bis zu den Monaminosäuren, sind diese unwirksam. Auch durch Kuppelung der Abbauprodukte, wie z. B. Nukleinsäure und Eiweiß, kann eine Entgiftung wieder eintreten. Erfolgt der Abbau aber noch über die Aminosäuren hinaus, bis zu den Aminen, können wieder Giftwirkungen entstehen.

Es ist nicht unmöglich, ja wahrscheinlich, daß wir, wie vielleicht die Nachfieber bei M. (vgl. S. 181), so auch die schrecklichen zyklischen Nachfieber bei manchen Schw.-Fällen auf die Wirkung derartiger Abbauprodukte zurückzuführen haben unter ev. Mitwirkung innerer Organe und des Ch. usw. Wir hätten dann eine ungezwungene Erklärung dafür, wie das Böse sich immer neu selbst gebärt, und ein Anfall immer einen neuen nach sich zieht. Ich konnte also auch mit Recht in diesen Fällen von fermentartig

wirkenden Stoffen reden. In Wirklichkeit dürften sich hier fermentative und anaphylaktische Wirkungen größtenteils decken.

An und für sich liegt es schon deshalb nicht fern, auch bei der M. mit der Bildung von Anaphylatoxin zu rechnen, nachdem MARCORA bereits bei der Trypanosomeninfektion derartige Stoffe nachgewiesen haben will.

DAVID, BURTON, CLELAND und CARDAMATIS sind, im Gegensatz zu DUDGEON (1920), in der Tat geneigt, das Schw. als anaphylaktischen Vorgang aufzufassen. CARDAMATIS meint, daß das Ch. das als kristallinischer Körper nicht Anaphylaxie bedingen kann, vielleicht nach Resorption, verbunden mit dem Eiweiß, unter gewissen, noch unbekannten Umständen als Antigen wirken könne. Dieses Antigen könnte vielleicht Antikörper hervorbringen, welche bei den Malarikern eine Überempfindlichkeit gegen Ch. zu bedingen imstande seien.

CLELAND (1909), ZLOZISTI (1919), B. kl. W. N. 49, A. PLEHN (1920), faßten dagegen die Schw.-Anaphylaxie auf als bedingt durch das Eiweiß der vielen zugrunde gehenden Pa. Die erwähnten Autoren verstehen also unter Schw.-Anaphylaxie ganz verschiedene Dinge.

Hier seien ferner noch diejenigen Fälle erwähnt, bei denen es anfangs nach Ch. zu Schw. kam, während wenige Tage später dieselbe oder eine noch größere Dosis Ch. keinen Anfall mehr auslöste. R. KOCH erklärte dieselben so, daß bei dem ersten Anfalle alle nicht widerstandsfähigeren Blutelemente zerstört worden seien, so daß das später gegebene Ch. keine hämolytische Wirkung mehr ausüben könnte.

(Bekanntlich kann auch nach Überstehen des anaphylaktischen Schocks bei Versuchstieren statt der Überempfindlichkeit eine zeitweise Unempfindlichkeit gegen neue Eiweißzufuhr eintreten.)

Indes kommen andererseits Fälle vor, wo Ch., selbst während des M.-Anfalles genommen, keinen Anfall auslöste, und wo wenige Tage später dieselbe Ch.-Menge nach eingetretener Entfieberung, nach vorherigem völligen Wohlbefinden, Schw. bewirkte. Ich selbst beschrieb bereits früher einen solchen Fall, bei dem der Befund des peripheren Blutes unmittelbar vor dem Ausbruch des Schw. völlig normal gewesen war.

Wenn wir, wie soeben ausgeführt, fermentativ wirkende Anaphylatoxine annehmen, haben wir eine Erklärung für das scheinbar widersprechende Verhalten, da ja die hämolytischen Wirkungen der Zellabbauprodukte, je nach dem sehr wechselnden Zellabbau, sich verschieden nach Zeit und Energie äußern werden.

Diese Worte aus der II. Auflage fügen sich gut ein in die Theorie KRITSCHEWSKYS und MURATOFFAS. Vgl. folgenden Abschnitt.

Nur haben wir es meines Erachtens nicht nötig, jedes Schw. und alle Erscheinungen desselben **allein** auf die Gesetze der Anaphylaxie zurückzuführen. (Vgl. unten unter Zusammenfassung.) Zum Schluß sei noch erwähnt, daß man bei Schw. auch an das Bestehen ähnlicher Verhältnisse gedacht hat wie bei Tieren, die infolge Injektion artfremden Blutes Hämoglobinurie bekommen, nur daß beim Schw.-Kranken das eigene Blut die Eigenschaften artfremden Blutes gewinnen könnte. Wir hätten dann eine Art Autoimmunisierung vor uns (BIGNAMI, CHRISTOPHERS und BENTLEY, DEADERICK). Es wäre zu hoffen, daß weitere experimentelle Untersuchungen uns gestatten, diese Theorie in den Rahmen der oben dargelegten Anschauungen fest einzureihen.

PORAK (1918), WIDAL und ASCOLI fassen Schw. auch als autoanaphylaktischen Vorgang auf.

Einige weitere neuere Theorien über die Ätiologie des Schwarzwasserfiebers.

1. Eine Störung des Phosphatstoffwechsels als Ursache nahm Matkow (1918) an. Er sah die Ch.-Hämolyse der r. Bl. in phosphatreichem Urin ausbleiben, während sie in phosphatarmem Urin leichter auftrat und will in der Wirksamkeit seiner Therapie mit Dinatrium Phosphat (s. unter Therapie) eine Stütze für seine Theorie finden, ohne daß diese sich allgemein durchsetzen konnte.

2. Auffallende osmotische Anomalieen machte Beck (1922) mit Deutsch verantwortlich. Hierdurch würde bei Zutritt der geringsten lytischen Substanz die Hämolyse sehr begünstigt. Hinzu käme noch eine besondere konstitutionelle Veranlagung der blutbildenden und -zerstörenden Organe, z. B. der Milz. Experimentelle Beweise fehlen aber (vgl. dazu auch Kubo [1917]).

3. Hämochininsäure, ein Abbauprodukt des Chinins wurde von Nierenstein (1919) in evtl. Beziehung zum Schw. gebracht. Dieser von ihm im Urin bei 12 von 13 Schw.-Kranken gefundene Körper $CH_3OC_5H_5NCO$ COOH sollte hämolytisch wirken. Weitere Bestätigungen und Nachprüfungen wären erwünscht. Immerhin sei auch hier erneut betont, daß Ch. oft genug als hämolytischer Faktor auszuschließen ist. Eine allgemeine Erklärung für alle Fälle von Schw. wird also auch dadurch nicht gegeben.

4. Die Kombination von Galle + Ch. machte Kligler (1923) in einer fleißigen Arbeit für die Hämolyse verantwortlich (vgl. S. 492 die Ansicht Hintzes). Während die r. Bl. seiner Schw.-Fälle in vitro sich gegen Ch. wie normale r. Bl. verhielten, trat bei Gegenwart von Galle die Hämolyse schon bei starker Verdünnung der Ch.-Lösung auf. (Ein noch unbekannter Bestandteil der Galle, der diese Hämolyse bedingte, würde infolge der Zerstörung der r. Bl. bei M. frei werden.) Ein Beweis für die Verhältnisse in vivo war aber noch nicht zu erbringen. Nur in einem Falle, nach endovenöser Injektion von 4 ccm steriler Ochsengalle bei einem Kaninchen von 1100 g, gefolgt 5 Minuten später von 30 mmg Ch. hydrochloric. kam es zu deutlicher Hämoglobinämie, 1 h später auch zu vorübergehender Hämoglobinurie. Halten wir aber daran fest, daß bei Schw. der Ch.-Faktor oft genug ganz fehlen kann. Immerhin würde die Arbeit Kliglers, angenommen, daß der von ihm vermutete, noch unbekannte hämolytische Faktor der Galle sich als Lipoid bzw. Lezithin herausstellen sollte, eine interessante Überleitung zu der folgenden Theorie ergeben.

5. Lipoide Stoffe (wie Lezithin, letzteres schon in kleinsten Mengen) + Ch. können Hämolyse bedingen, Kritschewsky und Muratoffa (1923). Dabei verhielten sich die r. Bl. der einzelnen Menschen verschieden. Die Autoren führen das auf den verschiedenen Lipoidgehalt, entweder im Stroma der r. Bl. oder im Blutserum zurück. Derselbe kann ja schon bei Gesunden, je nach den äußeren Lebensbedingungen, schwanken und speziell bei M. infolge Übergangs der Zellen in das Plasma oder durch Anreicherung des Stromas der r. Bl. mit Lipoiden durch die M.-Infektion zunehmen (vgl. auch den bekanntlich bei Tb. und Lues schwankenden Lipoidgehalt). Bei dieser Betrachtungsweise könnten auch sekundäre Momente wie klimatische Einflüsse usw. eine Rolle für den Lipoidstoffwechsel und damit für die Ch.-Hämolyse gewinnen. Die das Ch. aktivierenden Substanzen konnten weder bei 56 noch 62° zerstört werden. Neben diesen die Hämolyse unterstützenden Substanzen ließen sich im menschlichen Serum übrigens auch hämolysehemmende nachweisen.

Die Rolle der Lipoide für das Zustandekommen der Hämolyse bei Einwirkung gewisser Gifte (wie z. B. dem Gift des *Botryocephalus latus*) war, wie schon S. 509 erwähnt, bereits früher bekannt. Ebenso nun wie das Schlangengift konnte auch das Ch. durch aktives und erwärmtes Serum aktiviert werden. Hierbei können die thermostabilen, chininaktivierenden Stoffe im Serum durch Lezithin ersetzt werden, wobei schon 0,00001 g sich als genügend erwiesen. Diese durch

Zusammenwirken von Ch. und Lipoiden bedingte Hämolyse äußerte sich in einer Veränderung des Dispersionsgrades der r. Bl. im Sinne einer Vergrößerung desselben. Beim Schw. käme es gleichzeitig in dem Protoplasma der übrigen Organzellen zu einer Verminderung des Dispersionsgrades. **(Wir hätten sonach physikalisch-chemische Prozesse vor uns, erkennbar an der Veränderung des Dispersionszustandes der Kolloide.)**

Während nun die Hämolyse, welche durch tierische Gifte + Lezithin bedingt wurde, durch Cholesterin paralysiert werden konnte, war diese Wirkung gegenüber der Kombination Ch. + Lezithin nicht wahrnehmbar. (ZIEMANN hatte schon in der 2. Auflage dieses Handbuchs darauf aufmerksam gemacht, daß Cholesterin therapeutisch das Schw. nach seinen Beobachtungen nicht beeinflussen konnte. Vgl. weiteres unter Therapie.) Es ergab sich also in dieser Beziehung ein deutlicher Unterschied zwischen der Hämolyse bedingt durch Ch. + Lezithin gegenüber der durch tierische Gifte + Lezithin bedingten.

Ohne Zweifel scheint durch diese Untersuchungen ein erheblicher Schritt vorwärts getan zu sein, wobei aber immer wieder festzuhalten ist, daß Ch. durchaus nicht in allen Fällen eine Rolle spielen konnte. Man müßte also schon annehmen, daß in solchen Fällen das Ch. durch biologisch ähnlich wirkende Faktoren ersetzt werden könnte.

6. Die chemische Veränderung perniziosainfizierter r. Bl. (sich äußernd im Auftreten MAURER'scher bzw. STEPHENS-CHRISTOPHERS'scher Fleckung) sollte, antigenartig wirkend, hämolytische Ambozeptoren erzeugen, die spezifisch auf die veränderten r. Bl. aber nicht auf gesunde wirkten. Nach wiederholten Anfällen von Perniziosa würde die Anhäufung dieser toxischen Substanzen schließlich zu Hämoglobinurie führen. THOMSON, J. G. (1924). Wir sahen aber deutlich, wie relativ oft Schw. auch bei nicht aktiver M. entsteht. Hier versagt THOMSON's Erklärung.

Zusammenfassung des ganzen Abschnitts „Ätiologie".

Wir bleiben bei meiner in Abschnitt 4 Seite 505 gegebenen Definition, auf die ich hiermit nochmals verweise. Das unbekannte X, das die Hämolyse bei zu Schw. Disponierten erst auslöst, das bei unserem Vergleich des Schw. mit dem Brande eines mit Zunder gefüllten Hauses dem zündenden Streichholz verglichen wurde, ist nicht das Ch. selbst oder ein ihm physiologisch gleich zu setzender Faktor, sondern eine hämolytische, fermentativ (vielleicht auch katalytisch) wirkende Substanz, die in Kombination mit dem Ch. **oder** einem ähnlichen biologischen Faktor eine Aktivierung, unter Eintritt einer akuten Hämolyse, herbeiführt. Ob es sich hierbei tatsächlich um Lipoide bzw. Lezithin handelt und ev. Mitwirkung innerer Organe (wie wahrscheinlich), müssen noch weitere Untersuchungen lehren, ebenso, ob jene Stoffe selber stets die aktivierende Substanz darstellen oder zuweilen auch das Ch. selbst bzw. ein ihm biologisch gleichwertiger Faktor. Da die inneren Organe die stärkste Konzentration an Lipoiden aufweisen, und in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Spuren von Ch., wenn auch ev. in minimaler Menge, noch nachzuweisen sind, hätten wir auch eine ungezwungene Erklärung dafür, warum, anscheinend mindestens in der Hauptsache, die Hämolyse in den inneren Organen stattfindet.

Es ist dabei vielleicht nicht ausgeschlossen, daß in seltenen Ausnahmefällen auch andere hämolytisch wirkende Krankheiten, wie z. B. Rekurrens, Ankylostomiasis usw. hämolytische Stoffe bilden helfen, die ebenso wie die M. Anlaß zu Schw. geben könnten. Die durchaus beherrschende Stellung der Malaria in der Ätiologie des Schw. würde dadurch nicht im geringsten berührt werden.

Neben den oben erwähnten fermentativ und hämolytisch wirkenden Körpern spielen die Anaphylatoxine ev. eine mehr sekundäre Rolle (bei Entstehung der All-

gemeinsymptome), während sie ätiologisch vielleicht mehr in den Vordergrund treten bei den weiter unten zu schildernden, autolytischen, d. h. sich immer erneuernden Anfällen.

Man könnte die fermentativen, hämolytisch wirkenden Körper einer Schneelawine vergleichen, die, sich immer vergrößernd und dabei auch Felsblöcke (Anaphylatoxine) mit sich reißend, Vernichtung ins Tal bringt. Schnee- und Steinlawine werden schließlich zu einem untrennbaren Ganzen.

Wir sehen so, wie sich das Problem der Schw.-Ätiologie zwar im ganzen gegen früher schon etwas zu klären beginnt. Es ist aber doch noch eine Fülle experimenteller Forschung nötig, um uns aus dem Gebiete der Theorien noch weiter in das der sicheren Erfahrung zu versetzen.

Über die Wirkung des gelösten Hämoglobins und des Stromas der hämolysierten roten Blutkörperchen.

Wir sind darüber beim Schw. des Menschen noch nicht genügend unterrichtet.

BARRATT und YORKE versuchten, diese Frage experimentell bei Kaninchen durch Erzeugung von Hämoglobinurie infolge von intravenöser Hb.-Injektion zu lösen. Sie sahen, daß nach Injektion des Stromas der r. Bl. schnell Krämpfe und der Tod eintraten, weit seltener nach Injektion gewöhnlicher Hb-Extrakte ohne Stroma. Es wäre das also eine Bestätigung der früheren Befunde von E. GRAWITZ, der Tieren relativ große Hb-Mengen intravenös ohne Schaden einspritzen konnte.

Sie lassen es unentschieden, ob es sich bei dem tödlichen Ausgange um mechanische Veränderung der Blutgefäße oder um die Erzeugung toxischer Stoffe, die beim Zerfall des Stromas der r. Bl. frei werden, handelt. Die Menge der Injektionsflüssigkeit war dabei für die Schnelligkeit des Eintritts der Wirkung von Bedeutung.

Bemerkenswerterweise konnten sie auch Anurie auf diese Weise erzeugen und, wie bei echtem Schw., auch Verminderung in der Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Jedenfalls mahnen uns diese Experimente doppelt zu einem kritischen Verhalten gegenüber Spekulationen, die durch Experimente nicht genügend gestützt sind.

GASBARRINI konnte ebenfalls experimentelle Hämoglobinurie erzeugen, wenn er Hunden und Meerschweinchen intraperitoneal oder intravenös lackfarben gemachtes Blut derselben Tierart in gewissen Mengen einspritzte, indes nur, wenn das lackfarbene Blut nicht vorher 3 h bei 56° erwärmt war. Ein Beweis also, daß hier vielleicht ein thermolabiles Hämolysin in Frage kam.

Über das Serum von Schwarzwasserfieberkranken

berichtet CARDAMATIS noch, daß, wenn man ihm Blut eines anderen M.-Kranken im Verhältnis von 1:1 oder 2:1 zusetzt, man dann eine erhebliche Steigerung der Phagozytose sehen soll.

CHRISTOPHERS und BENTLEY beobachteten auch Agglutination der r. Bl., wenn sie Serum von Schw.-Kranken und r. Bl. von M.-Kranken zusammenbrachten. (Bei genügendem Vorrat von Komplement sollte auch bereits in vitro Hämolyse eintreten.) Bezüglich der Opsonationsversuche von ACHARD und FOIX mit hämolytischen Sera sei auf das Original verwiesen.

Ältere, jetzt überholte Anschauungen.

Des wissenschaftlichen Interesses halber sei noch die Ansicht TROUSSAINS erwähnt, wonach sich im Blute Schw.-Kranker Urin- und Gallenbestandteile anhäuften, welche das Blut demineralisierten. Dadurch würden die r. Bl. hypotonisch, und dieses veranlaßte den Austritt des Hb. in das Blutserum. Ursache und Wirkung wird hierbei miteinander verwechselt. Warum häufen sich denn Urin- und Gallenbestandteile im Blute dieser Kranken an? Doch nur infolge der Hämolyse.

Auch die hypothetischen Toxine der durch Ch. abgetöteten Malariapa. sollten die Hämolyse bedingen! Wir sahen aber schon, daß gar nicht immer Pa. im Blute vor dem Anfalle zu finden waren.

Nissle nimmt an, daß das Schw. hinsichtlich der Hämolyse sich nur gradweise vom gewöhnlichen M.-Anfalle unterschiede. Schon bei letzteren zerfielen nicht nur die infizierten, sondern auch eine große Anzahl nicht infizierter r. Bl. Wir haben darauf schon selber im Kapitel „Allgemeine Pathologie" aufmerksam gemacht. Es fände also nicht nur mikrobizide (besser parasitizide), sondern auch hämolytische Wirkung statt, die an ein und dasselbe Agens (Antikörper) gebunden seien. Beim Schw., bei dem ja, wie wir schon ebenfalls sahen, die parasitizide Wirkung meistens ganz besonders auffällig ist, käme es zur akuten Hämolyse, wenn das eben erwähnte Agens einen gewissen Konzentrationsgrad erreicht hätte. (Durch Ch. würde die Wirkung noch gefördert.)

Die Voraussetzung für Nissle's Schlüsse ist, daß dem Schw. immer aktive M. voraufgeht, was durchaus nicht für alle Fälle erwiesen ist.

Die ganz ungeheure Schnelligkeit und Heftigkeit der Hämolyse bei Schw. läßt immer und immer wieder darauf schließen, daß es sich hierbei um fermentative, in manchen Fällen sich selbst immer wieder neu erzeugende, blutauflösende Stoffe handelt.

F. Weiteres über allgemeine Pathologie des Schwarzwasserfiebers nach Einsetzen der Hämolyse.

Rolle der Leber, Ikterus und Hämoglobinurie.

Nach Ponfick häuft sich bei paroxysmaler Hämoglobinurie das Hb der aufgelösten r. Bl. in der Leber an, um dort in Bilirubin umgewandelt zu werden.

Im Harn träte das Hb. erst auf, wenn der Hb.-Gehalt im Blut einen Konzentrationsgrad von 1,3 pro Mille des Körpergewichts = 91 g gelöstes Hb. bei Gesamtgewicht des Körpers von 70 kg erreicht hat bzw., wenn wenigstens $^{1}/_{60}$ der r. Bl. zerstört sind. Es wäre immerhin noch zu beweisen, ob dasselbe auch bei Schw. eintritt, nachdem eine Anzahl von Autoren (wie z. B. Bignami und Stephens) Hämoglobinurie ohne Hämoglobinämie bei Schw. fand. Ich kann in der Beziehung auf meine früheren Darlegungen verweisen, wonach Hämoglobinämie durchaus nicht selten ist.

Wir werden hier nicht eher zur völligen Klarheit gelangen, bis nicht bei allen Autoren bezüglich Schw. Übereinstimmung über die Beziehungen von Hämoglobinämie zur Hämoglobinurie herrscht.

Eine zweite Möglichkeit des Auftretens von Hb. im Harn tritt dann ein, wenn die Leber nicht imstande ist, eine selbst **unter** 1,3 pro Mille des Körpergewichts bleibende Menge Hb. zu Bilirubin zu verarbeiten. In letzterem Falle müssen also alle schädigenden Einflüsse, die ungünstig auf die Leberfunktion einwirken, das Auftreten der Hämoglobinurie befördern (de Haan). In diesem Zusammenhange erfährt also auch die klinische Erfahrung, wonach Alkoholiker besonders zu Schw. dipsoniert sind, eine neue Beleuchtung, indem die durch Alkohol geschädigte Leber nicht wie eine normale arbeitet. Als ähnliche Schädigungen wirken nach de Haan lange dauernder Aufenthalt in den Tropen und häufige M.-Anfälle (vgl. Lübbert).

Über diese hohe, indirekte Bedeutung der Leber für das Zustandekommen des Schw. sind heute wohl alle Autoren einig, auch über die Lebervergrößerung infolge Überfüllung mit Blut und Blutzerfallsprodukten.

NEWELL beschuldigt als Hilfsursache des Schw. die durch die Perniziosapa. bedingte Leberkongestion. Auch RICHTER erinnert an die durch die M. bedingte ungenügende Tätigkeit der Leber, macht aber auch gleichzeitig die angeblich enzym- und gallenbildungshemmende Wirkung des Ch. (? ? Verf.) verantwortlich.

Über den feineren Mechanismus des Zustandekommens des Ikterus nach eingetretener Hämolyse wären noch weitere Untersuchungen wünschenswert. An und für sich läge es ja nahe, ganz dieselben Verhältnisse wie bei paroxysmaler Hämoglobinurie anzunehmen. (Indes erinnern wir uns immer wieder, daß eine Anzahl von Autoren [aber nicht der Verf.] das Vorhandensein von Hämoglobinämie bei Schw. leugnet.)

Einige Autoren glauben ja an die Bildung von Galle direkt in den Gefäßen. Die meisten nehmen aber doch hepatogenen Ikterus an, unter Erweiterung der Gallenkapillaren und Übertritt der neugebildeten Galle in das Blut und die Lymphgefäße. (Vgl. auch RETZLAFF (1923)).

Letzterer unterscheidet vom klinisch-symptomatologischen Standpunkt aus 3 Formen von Ikterus: den Obstruktions-Ikterus, den hepatischen Ikterus und den hämolytischen Ikterus, glaubt aber auch auf Grund seiner Experimente, daß es einen Ikterus ohne Beteiligung der Leber überhaupt nicht gibt. Dies würde demnach auch für Schw. zutreffen. Auf die tiefschürfende Arbeit RETZLAFF's sei hierbei nochmal besonders verwiesen.

Betr. der Rolle des reticulo-endothelialen Apparates vgl. weiter oben.

BARRATT und YORKE versuchten durch Erzeugung experimenteller Hämoglobinurie bei Kaninchen (nach intravenösen Hb.-Einspritzungen) der Frage näher zu kommen. Schon nach 10 Minuten erschien Hb, also die Nieren durcheilend, im Urin. Indes es gelangte auf diese Weise nur $^1/_5$ des Hb. wieder zur Ausscheidung. Trotzdem stand die Gallenproduktion nicht entfernt im Verhältnis zu der ziemlich großen Menge des eingespritzten Hb. Aufs neue zeigte sich also bei diesen Versuchen, mit welcher Schnelligkeit das Hb. aus dem kreisenden Blute verschwindet.

Die Milz,

die sich ebenfalls an der Verarbeitung des gelösten Hb. beteiligt und auch **schon im normalen Zustande bei der Hämolyse der r. Bl. mitwirkt,** zeigt infolge der Blutüberfüllung und der Verstopfung mit Produkten des Blutzerfalls eine Schwellung, die, wie auch BARRATT und YORKE fanden, stärker ist bei schwerer Schw.-Hämolyse, geringer bei leichter.

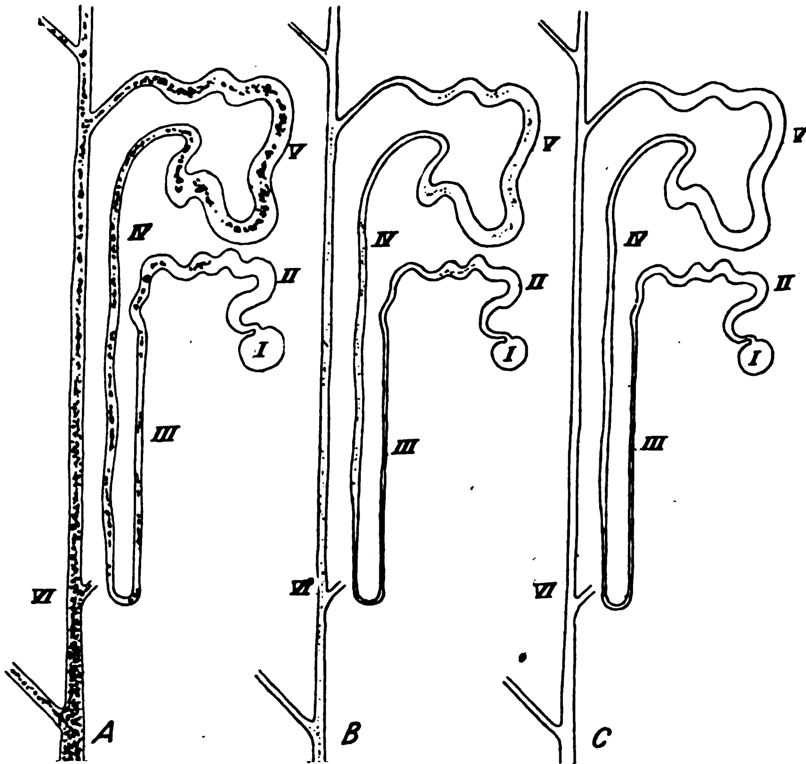
Hämorrhagieen statt Hämolyse ?

In diesem Zusammenhange sei noch erwähnt, daß nach NOCHT/MAYER **statt Hämolyse auch Hämorrhagieen in Haut, Darm und inneren Organen auftreten können.** NOCHT und MAYER glauben, „daß die unter gewissen Umständen nach Ch. bei M. eintretende, bald hämolytische, bald hämorrhagische Wirkung zusammengehören, und daß ihre Ausbildung nach der einen oder anderen Richtung vom Zustande der Milz abhängt". Sie stützen sich dabei auf einen Kranken, der erst Hämoglobinurie, einige Monate später Haut- und Schleimhautblutungen bekam. Auch soll man bei Tieren durch dieselben hämolytischen Blutgifte sowohl Hämolyse mit Hämoglobinurie, wie auch schwere Hämorrhagieen erzeugen können, je nachdem man ihnen die Milz beläßt oder vorher exstirpiert. Ich möchte hierbei erwähnen, **daß junge** Hunde, denen ich die Milz exstirpiert hatte, bei Piroplasmeninfektion **noch viel** akuter unter den Erscheinungen der **Hämolyse** eingingen als ohne **Exstirpation.**

Die Rolle der Nieren bei Schwarzwasserfieber.

Zum näheren Verständnis der Pathologie des Schw. und auch der späteren pathologisch-anatomischen Befunde rufen wir uns kurz die Funktion der Nieren ins Gedächtnis. Vgl. Fig. Nr. 143.

Fig. 143.



Vergleichende Übersicht über die Harnwege der Niere (nach Ludwig, Barratt und Yorke).
A. bei Nierenverstopfung infolge von Schwarzwasserfieber,
B. bei experimenteller Hämoglobinurie des Kaninchens,
C. beim gesunden Menschen.
I. Müller-Bowman'sche Kapsel. II. Tubuli contorti. III. und IV. Henle'sche Schleife.
V. Schaltstück. VI. Sammelröhre.
Beachte die Erweiterung der Harnkanälchen in A gegenüber C, ferner die nach den Sammelröhren zu immer dichter und gröber werdenden Gerinnungsmassen, die in B nur ganz fein granuliert sind.

Dieselben haben zu leisten: 1. Die Filtration von Wasser und Salzen in den Glomeruli, 2. die Sekretion von Harnsäure und kolloidalen Substanzen in den gewundenen Harnkanälchen und Henle'schen Schleifen, 3. die Rückresorption von Wasser und gelösten Substanzen in den absteigenden Schenkeln der Henle'schen Schleifen und der Sammelröhren. Mit anderen Worten, sie entfernen die Stoffwechselprodukte und damit auch schädliche Substanzen.

Man hat nun angegeben, daß von den Bestandteilen, die sich im Harn der Schw.-Kranken finden, zunächst Albumen, hierauf Urobilin, zuletzt erst Methämoglobin bzw. Hämoglobin zur Ausscheidung gelangte.

Nach meinen Erfahrungen kann aber die Hämolyse sich zuerst als Urobilinurie äußern, ohne daß Albuminurie vorhergegangen ist. Die Tatsache steht jedoch fest, daß Methämoglobinurie und Hämoglobinurie zuletzt auftreten und nur dann, wenn es sich um stärkere Hämolyse handelt, bei der die Leber unfähig geworden, das gesamte gelöste Hb. zu verarbeiten.

Das ist von diagnostischer und therapeutischer Wichtigkeit, indem man bei Schw.-Kandidaten aus vorhergehender Urobilinurie bzw. Albuminurie auf Hämolyse schließen kann.

Es erhebt sich nun weiter die Frage.

Handelt es sich bei der Hämoglobinurie um eine

1. primäre Hämorrhagie, bei des es zur Hämoglobinurie kommt infolge Auslaugens der r. Bl. in den Nieren?

2. Handelt es sich um eine primäre Filtration bzw. Sekretion des hämoglobinhaltigen Serums in den Nieren?

a) in den Glomeruli?

b) in den Nierenkanälchen?

Die Annahme ad 1 dürfte heutigen Tages von den meisten verlassen sein. Gewiß kann in manchen Fällen von Hämoglobinurie auch ein gewisser Grad von Hämaturie bestehen.

In diesen relativ seltenen Fällen handelt es sich aber fast immer nur um kleine Hämorrhagieen per diapedesin in den Nieren, die für die Gesamtauffassung unseres Krankheitsbildes ohne Bedeutung sind.

Das Auftreten von r. Bl. im Urin in manchen Fällen von Schw. ist wohl darauf zurückzuführen, daß das Epithel und auch die Basalmembran in den Harnkanälchen abgestoßen wird, so daß der Inhalt der Kapillaren sich auch in das Lumen der Harnkanälchen ergießen kann, und damit eine direkte Verbindung zwischen Blut und Harn hergestellt wird.

A. PLEHN (1920) hat diese von mir angedeutete gelegentliche Möglichkeit für alle Fälle verallgemeinert. Infolge von NaCl-Retention würde der Harn hypotonisch. Hierdurch und auch durch evtl. andere hämolytisch wirkende Stoffe käme es zu Hämolyse, und so könnte das Hämoglobin direkt von den Nieren ausgeschieden werden. Ich habe mit SALVIOLI (l. c.) diese Befunde nicht bestätigen können.

Würde die Hämolyse sich auf die Nieren beschränken, müßte man bei Sektionen auch weit häufiger ausschließlich in den Nieren Hämosiderin finden, was nicht der Fall ist. Auch müßten interstitielle Nierenblutungen häufiger zur Beobachtung gelangen. Würden aber die r. Bl. aus Blutungen in den Glomeruli stammen, in denen ja ein Urin von sehr niedrigem spezif. Gewicht filtriert wird, müßten die r. Bl. in diesem schnell alle entfärbt werden, was nicht der Fall ist. Die Annahme von größeren Hämorrhagieen in den Nieren als Ursache der Hämoglobinurie würde auch längst nicht so gut das Zustandekommen der Allgemeinerscheinungen erklären, vor allem auch nicht das Paroxysmale der Anfälle, sowie die sich unzweifellhaft doch häufiger findende Hämoglobinämie und die Fälle von Anurie.

Alles drängt also zu der Annahme, daß das Blut, wenigstens meist, bereits mit hämoglobinhaltigem Serum in die Nieren gelangt, daß wir also meist eine primäre Hämoglobinämie in der Niere annehmen dürfen.

Wo findet also die Ausscheidung des Hb. in den Nieren statt, in den Glomerulis oder den Harnkanälchen?

Nach DE HAAN findet die Ausscheidung des freien Hb. hauptsächlich durch das Epithel der (gewundenen) Harnkanälchen statt, wenig oder gar nicht durch die Glomeruli, nach SALVIOLI (1922) in den gewundenen Harnkanälchen und in den HENLE'schen Schleifen.

Erwähnt sei dabei folgendes Experiment.

Wenn man 0,4% Indigo-Karmin-Lösung Tieren in die Vena jugularis externa einspritzt, findet man den Farbstoff in erster Linie in den gewundenen Harnkanälchen, in den Schaltstücken und in aufsteigenden Teilen der HENLE'schen Schleifen. Das Epithel und die Gefäße einzelner

Glomeruli finden sich erst später blaugefärbt. Hiernach ist es nach DE HAAN auch zu erklären, warum man in manchen Fällen von Schw. auch keine Spur von Hb. innerhalb der Golmeruli findet. (KUBO [1917]).

Bemerkenswerterweise fehlt ferner im Urin der Schw.-Kranken meist Bilirubin, auch wenn im Blutplasma gleichzeitig Urobilin und Bilirubin sich finden.

Insbesondere Urobilin kann sehr reichlich im Serum vorhanden sein. Vgl. DE LANGEN (1918).

Dies spräche dafür, daß es bei der Hämoglobinurie sich zumächst nicht um eine einfache Filtration des hämoglobinhaltigen Serums in den Glomerulis handelt, sondern daß die Epithelzellen der Niere dabei eine aktive Rolle spielen, indem sie das Hb. in leichten Fällen der Hämolyse auch zurückhalten können.

PONFICK und MARCHAND dagegen lassen bei paroxysmaler Hämoglobinurie das gelöste Hb. in den Glomerulis abgeschieden werden, die zelligen Bruchstücke durch das Epithel der Nierenkanälchen, während BARRATT und YORKE bei Schw. die Frage, ob Glomeruli, ob Harnkanälchen der Sitz der Hb.-Ausscheidung sind, unentschieden lassen.

Aus dem Umstande, daß man die gewonnenen Hb.-Körnchen und -schollen bei Anurie, je näher nach dem Nierenbecken, je dichter und grobscholliger findet, kann man auch keine Schlüsse über den Sitz der Hb.-Ausscheidung ziehen, da, je näher nach dem Nierenbecken, auch um so eher die Rückresorption der Hb.-haltigen Flüssigkeit in den Harnkanälchen erfolgen könnte.

Der oben erwähnte Versuch mit Indigo-Karmin-Lösung dürfte doch wohl in erster Linie für eine Beteiligung der Harnkanälchen sprechen.

Die Aufgabe, das nicht in Gallenfarbstoff umgewandelte Hb. auszuscheiden, kann nun das Epithel nach MURRI nicht erfüllen, ohne selber Schaden zu erleiden und die Eigenschaft zu verlieren, Eiweiß zurückzuhalten, und schließlich fettig zu entarten.

Ob Nephritis bei Schwarzwasserfieber?

Unter den eben erwähnten Bedingungen müßte nach DE HAAN auch die Ausscheidung der für den Organismus giftigen Stoffwechselprodukte leiden. Er führt hierauf die Somnolenz bzw. die Reiz- und Depressionszustände der Schw.-Kranken als schon urämische Symptome zurück. A. PLEHN (1914) hingegen, der eine Nephritis erst als sekundäre Folge der Hämoglobinurie entstehen läßt, urämische Symptome auch stets vermißte, faßte die Hämoglobinurie zunächst nur als eine funktionelle Störung der Nierentätigkeit auf und wollte von einer sog. Nephritis der Schw.-Kranken, die in wenigen h. kommen und gehen könnte, nichts wissen. Einen ähnlichen Standpunkt nimmt DE LANGEN (l. c.) ein, während GOEBEL akute Nephritis bei Schw. beobachtete. Auch SALVIOLI (1922) fand nur in 2 von 13 Fällen degenerative Veränderungen im Epithel der Harnkanälchen, ZIEMANN mehrfach.

Über die neueren Anschauungen A. PLEHNS (1920) vgl. weiter oben, bzw. unter pathol. Anatomie des Schw. Im Übrigen müssen wir auf Grund des bisherigen Sektionsmaterials annehmen, daß ein erheblicher Teil des überhaupt gelösten Hbs. gar nicht durch die Nieren abgeschieden, sondern in den Endothelzellen der inneren Organe bzw. des Gefäßsystems fixiert wird.

G. Klinik des Schwarzwasserfiebers.

Man hat, wie BOYÉ, versucht, einen Unterschied aufzustellen in der Schwere des Verlaufs von Schw., das ohne Ch. und durch Ch. entstanden sei.

Erstere Fälle sollten leichter und zum Teil ohne fieberhafte Reaktion verlaufen. Das trifft zwar für die Mehrzahl der Fälle zu.

ZIEMANN sah aber auch bei Fällen, wo das Ch. den Anfall ausgelöst hatte, zuweilen kaum eine fieberhafte Reaktion. Andererseits können auch Fälle, in denen kein Ch. vorher genommen war, einen schweren Verlauf nehmen. Das klinische Bild ist also, gleichviel welche Ätiologie vorliegt, im allgemeinen als ein einheitliches zu betrachten. Die besonderen Formen werden wir noch für sich zu erörtern haben.

Im Folgenden betrachten wir zunächst das durchschnittliche Bild, wie es sich in der übergroßen Zahl Fälle abspielt. Vorausgeschickt sei noch, daß man hier von einem Inkubationsstadium im Sinne einer Infektionskrankheit aus den früher dargelegten Gründen gar nicht reden kann. Handelt es sich, wie so überaus häufig, um Schw. im Anschluß an voraufgehende aktive M., werden wir natürlich oft auch ein Prodromalstadium unterscheiden können. In diesen Fällen wird bei Beginn des Anfalls der Symptomenkomplex sich natürlich aus dem der M. + des Schw. zusammensetzen, die sich dann nur schwer voneinander trennen lassen.

Die Kardinalsymptome des gewöhnlichen Schwarzwasserfiebers an sich sind

1. spezielle Symptome
   a) akutester Zerfall der r. Bl. mit folgender Anämie,
   b) Milz- und Leberschwellung,
   c) Albuminurie, Urobilinurie, Hämoglobinurie,
   d) Ikterus.
2. allgemeine Symptome,
   schnell eintretendes, hohes Fieber, fast immer mit Schüttelfrost, Erbrechen, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Schmerzen in allen Gliedern und allgemeine Abgeschlagenheit.

Die Symptome können, je nach der Schwere oder Leichtigkeit der Fälle, in der Heftigkeit natürlich auch außerordentlich wechseln.

Die Allgemeinerscheinungen können ganz plötzlich, auch nach vorherigem völligem Wohlsein auftreten. Gleichzeitig steigt die Temperatur unter Schüttelfrost schnell bis auf 40—41 ° C. an, um in schwereren Fällen von jetzt an intermittierenden, remittierenden oder unregelmäßigen Fiebertypus zu zeigen. Die Entfieberung kann kritisch oder lytisch erfolgen, in leichten Fällen schon nach wenigen h.

Bald nach dem Schüttelfrost, den BARRATT und YORKE in 16 von 20 Fällen, ich selber in mindestens 90 % der Fälle beobachtete, gewöhnlich nicht später als nach 2 h, wird der dunkelgefärbte Schw.-Urin entleert, oft unter starkem Brennen in der Urethra. Das Hb. scheint also einen starken Reiz auf die Harnröhrenschleimhaut auszuüben. Die Reizung des Blasenhalses kann sogar zu Urinverhaltung führen durch Krampf des Schließmuskels. Die Hämoglobinurie wechselt sehr, je nach der Schwere der Symptome, und kann intermittierend verlaufen (mit völligem Aufhören in den Pausen) oder ein An- und Abschwellen zeigen bzw. bis zur Besserung oder Verschlimmerung ein mehr gleichmäßiges Verhalten. In noch anderen Fällen nimmt die Hämoglobinurie bis zum Tode noch immer zu, in anderen schnell ab.

Schon jetzt sei bemerkt, daß auch in tödlich verlaufenden Fällen die Hämoglobinurie schon vor dem Tode aufhören kann. Im allgemeinen pflegt mit dem Sinken der Hämoglobinurie auch das Fieber nachzulassen. Nicht selten schließt sich aber auch noch nach dem Schwinden der Hämoglobinurie ein unregelmäßiges, remittierendes oder intermittierendes Fieber an, welches zunehmend oder abklingend bis zum Tode oder bis zur Genesung anhalten kann.

Meist wenige h. nach dem Anfall tritt ein allmählich zunehmender Ikterus auf. Dieser erreicht bereits nach 15—20 h. den Höchstgrad und kann

öfter noch einige Tage nach dem Anfalle bestehen bleiben, um dann schnell zu verschwinden. Zuweilen ist er überhaupt nur wenige h. sichtbar. Die Stärke desselben ist sehr verschieden und kann von einem leichten Zitronengelb bis zu tiefer Bronzefarbe schwanken.

Manchmal sah ich infolge des Ikterus auch hochgradiges Hautjucken entstehen. Letzteres ist aber hier zweifellos erheblich seltener als bei katarrhalischem Ikterus und beruht bekanntlich auf der Überladung des Blutes mit Gallenbestandteilen. Auch bei der paroxysmalen Hämoglobinurie ist es nicht häufig.

Schwerste Grade kann das Erbrechen der reichlich gebildeten Galle und des Schleims erreichen, wodurch die Empfindlichkeit der geschwollenen Leber und Milz noch gesteigert wird.

Der Puls ist in der Mehrzahl der Fälle häufig und schwach. Das Herz zeigt nicht selten bald Vergrößerung der Dämpfung.

Sehr charakteristisch ist das meist sehr schnell einsetzende starke Unruhe- sowie Druckgefühl in Brust- und Magengegend. Nicht ganz selten tritt schon relativ früh Atemnot ein, fast immer gleichzeitig mit dem Schüttelfrost auch Erbrechen und starker Durst. Oft trinken solche Kranke in 24 h. 20 Flaschen kohlensauren Wassers und mehr. Nicht selten sind auch Diarrhöen mit stark gallig gefärbten Stühlen. Appetit liegt völlig darnieder.

Das Sensorium kann während des ganzen Anfalls durchaus erhalten sein, auch bei den zum Tode führenden Fällen. In manchen Fällen tritt aber schon nach 10—12 h, bzw. früher, Trübung des Bewußtseins ein.

Auch tonische und klonische Zuckungen der Körper- und Gesichts-Muskulatur können auftreten, ferner Delirien, Halluzinationen und Selbstmordversuche. In anderen Fällen wieder besteht Euphorie.

Die Dauer der Hämoglobinurie

beträgt meist nicht länger als 3—4 Tage, zuweilen nur wenige h.

Bei einer Zusammenstellung von Stephens über 167 Fälle hatten 80 eine Dauer von 24 h. oder weniger, 42 von 1—2 Tagen, 30 von 2—3 Tagen, 7 von 3—4 Tagen, 5 von 4—5, 1 von 5—6, 1 von 8 Tagen.

Howard berichtet in einem Falle sogar von einer Dauer von 6 Wochen.

Wir müssen bei Bemessung der Krankheitsdauer aber stets daran denken, daß die Dauer des Fiebers und der Hämoglobinurie nicht übereinzustimmen brauchen.

Das Vorkommen von Rückfällen ist schon an anderer Stelle erwähnt. Barratt und Yorke beobachteten unter ihren 20 Fällen 3.

Näheres über das klinische Verhalten des Blutes.

a) Rote Blutkörperchen.

Der Blutzerfall ist in akuten Fällen ein ganz enormer. Es können während 24 h. weit über 1 Million r. Bl. zerstört werden. Man hört dann oft systolisches Blasen über der Herzspitze.

Ohne die oft schon am 2. Tage einsetzende Regeneration des Blutes, welche sich in dem Auftreten von polychromatophilen und basophilen r. Bl. bzw. von Normoblasten, äußert, und ohne die relative Eindickung, welche das Blut durch das fortgesetzte Erbrechen und die starken Diarrhöen zeigen kann, würde die Zahl der r. Bl. noch geringer erscheinen.

Im Beginn zeigen die r. Bl. im übrigen kaum Veränderungen. Bestand vor der Hämolyse Basophilie, verschwindet diese, wie schon früher erwähnt, vorübergehend meist ganz oder größtenteils, wenn die erstere stark und plötzlich ist.

Es steht das ganz in Übereinstimmung mit Resultaten von BERETTI bei Kaninchen, die mit stärkeren Dosen von Pyrodin vergiftet wurden. Wir wissen, daß die Basophilie mehr bei langsam verlaufender Anämie auftritt, wo der Organismus zur Reaktion gegen hämolytische Prozesse Zeit hat.

Betr. der Blutschatten vgl. unsere früheren Ausführungen. Auch JAMES und CHRISTOPHERS (1923) sahen sie selten, ich ebenfalls. Bei fortschreitendem Blutzerfall bzw. bei immer erneuten Rezidiven von Hämolyse kann schließlich auch ein megaloblastisches Blutbild, bei Eintritt völliger Aplasie ein aplastisches eintreten.

b) Weiße Blutkörperchen.

In den Fällen, in denen M. und Schw. zusammen auftreten, zeigen sich, wie auch bei gewöhnlicher M., die großen mononukleären Leukozyten relativ vermehrt. Während des Anfalls besteht nach meinen Erfahrungen wohl fast immer erhebliche neutrophile Leukozytose mit einer Verschiebung nach links, die, je nach dem Grade der Reizung des hämopoetischen Systems hohe und höchste Grade erreichen kann. Vgl. Kap. über „Blut“.

Im Endstadium, bei Erschöpfung des hämopoetischen Systems, kann natürlich auch Leukopenie auftreten, was CHRISTOPHRRS und BENTLEY sowie DA MATTA bei schweren Fällen am Amazonenstrom ebenfalls beobachteten.

Das spezifische Gewicht und der Hämoglobingehalt

des Blutes sinken schnell ab.

Nach Eintritt der Rekonvaleszenz, wenn die Neubildung des Blutes beginnt, wird auch das spezifische Gewicht wieder höher, und das Verhältnis der r. Bl. zur Menge des Hb steigt.

Zuweilen ist der Hb-Gehalt, besonders mit dem alten FLEISCHL'schen Hämoglobinimeter, überhaupt nicht mehr festzustellen, da man in der Mischkammer nur eine trübe, braunrötliche Flüssigkeit erhält, welche infolge der Anwesenheit von Urobilin, Bilirubin, Methämoglobin keinen Vergleich mit der Farbenskala des Glaskeils zuläßt.

In einem meiner Fälle sank der Hb-Gehalt bis 12 %. Meist, aber auffallenderweise nicht in allen Fällen, tritt dann deutlichster Lufthunger ein.

c) Verhalten des Serums betr. Hämoglobin, Methämoglobin, Bilirubin, Urobilin.

Die Frage der Hämoglobinämie ist schon früher erörtert worden. Methämoglobin ist spektroskopisch erst bei stärkerer Konzentration nachweisbar, bei schwächerer nach KOBERT bei Verwendung von HCN.

Man setzt zu dem verdünnten Blut einige Tropfen Aqua amygdal. amar., worauf an Stelle der braunen eine schöne rote Farbe auftritt, unter Bildung von Cyanhämoglobin. Man sieht dann spektroskopisch einen dem reduzierten Hämoglobin ähnlichen Streifen.

Wenn das Hb. sich in Methämoglobin verwandelt, verliert es seine Fähigkeit, den Sauerstoff fester zu binden. — Im Anschluß hieran wollen wir es noch zweifelhaft lassen, ob das Methämoglobin bereits innerhalb der r. Bl. entsteht oder erst nach erfolgter Hämolyse.

Bilirubinämie.

Nach HIJMANS v. D. BERG kommt das Bilirubin in 2 verschiedenen Modifikationen vor, als indirektes, nach Alkoholextraktion, als direktes im unverdünnten oder mit H_2O verdünntem Serum.

Das indirekte Bilirubin findet sich im normalen Serum (in geringer, schwankender Menge), wie auch vermehrt bei hämolytischem Ikterus und perniziöser Anämie (dynamischer Ikterus), das direkte aber nur beim Stauungsikterus (mechanischer Ikterus).

Bilirubinprobe im Serum (mit Diazo-Reaktion) nach HIJMANS v. D. BERG.

Dazu nötig: 1. Sulfanilsäure 1,0: HCl 15,0, aq. dest. 1000 = Lösung I
2. Natr. nitric. 0,5 = Lösung II

25 ccm Lösung I + 3 ccm Lösung II = Reagens (jedesmal frisch zu bereiten).

Nötig ist:

A) Indirekte Reaktion: 1 Teil Serum + 2 Teile Alkoh. absol. mischen, zentrifugieren, Lösung abpippetieren und ¼ von Reagens zusetzen. Bei + Reaktion gleich oder nach einigen Minuten Rötung.

B) Direkte Reaktion: 1 Teil Serum + 2 Teile H_2O + ¼ Reagens mischen. Schnell eintretende Rotfärbung.

Die Stärke der Farben kann man auch am Kolorimeter ablesen. Nach HIJMANS v. D. BERG ist eine Bilirubineinheit = dem Gehalt von 1 g Bilirubin in 200000 Teilen Flüssigkeit. Normalerweise ist nach RETZLAFF der Bilirubingehalt des menschlichen Serums = 0,5—0,3 Einheiten.

Bilirubinämie ist auch bei Schw. mehrfach beschrieben worden, z. B. von DE LANGEN (l. c.), der im Serum aber Hb vermißte, dagegen im Urin in allen Fällen Methämoglobin nachwies. In 7 Fällen fand er im Serum auch erhebliche Mengen Urobilin (ähnlich wie HIJMANS VAN DEN BERG und SCHNAPPER). In den Fällen von KUTTNER und LÖWENBERG (1923) war die direkte Bilirubinreaktion nach HIJMANS VAN DEN BERG negativ, während die indirekte Reaktion 7,7 Einheiten ergab.

Vgl. im übrigen das spektroskopische Bild Taf. 7.

Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes bei Schwarzwasserfieber

ist nach meinen Erfahrungen, wie schon weiter oben betont, fast immer erheblich vermindert, wie bei allen Leberaffektionen, die zur verminderten Bildung von Fibrin-Ferment führen.

MAY will aber mit Hilfe des WRIGHT'schen Gerinnungsröhrchens bei Schw.-Anurie 2mal eine kürzere Gerinnungsdauer als bei normalem Blut beobachtet haben. Er führt das auf den durch die Nierenverstopfung bedingten erhöhten Gehalt des Blutes an Kalksalzen zurück. Weitere Untersuchungen über dieses ausnahmsweise Verhalten bei Anurie wären angebracht.

Jedenfalls haben BARRATT und YORKE bei experimenteller Kaninchen-Hämoglobinurie ebenfalls Verminderung der Gerinnungsfähigkeit gefunden.

Die Alkaleszenz des Blutes wird infolge der Hämolyse herabgesetzt, da nach KOBERT infolge Übergehens des Oxyhämoglobins in den gelösten Zustand Phosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure frei werden.

Klinisches Verhalten des Urins.

Farbe

wechselt je nach dem Gehalt an Hb., Urobilin (bzw. in seltenen Fällen Bilirubin) und Methämoglobin von Hellrot, Dunkelrot, einem mehr oder weniger tiefen Braunrot,

Kaffeebraun bis Schwarzrot. Zuweilen hat er die Farbe von mehr oder weniger dünnflüssigem Teer, besonders in den Fällen mit folgender Nierenverstopfung.

Zuweilen soll der gekochte Urin nach A. PLEHN nach längerem Stehen eine leuchtend purpurrote Farbe gewinnen, was ich bisher nicht beobachten konnte.

Zu beachten ist, daß Schw.-Urin, der schon einige h. in der Blase gestanden, auch sekundäre Veränderungen zeigt, indem das gelöste Hb. unter chemischer Umsetzung einen braunen Farbenton gewinnt und dann spektroskopisch nicht mehr deutlich nachweisbar ist.

Beim Kochen verfahre man vorsichtig, da der Schw.-Urin dabei stark und schnell aufwallt.

Das spezifische Gewicht

ist meist niedrig. Ist es unter 1,009, gelangen auch die etwa vorhandenen r. Bl. bald zur Auflösung.

Die Reaktion

ist meist leicht sauer bzw. neutral. Vgl. auch S. 203.

Das Sediment,

oft $\frac{1}{4}$—$\frac{1}{5}$ des Zentrifugenröhrchens einnehmend, besteht zum größten Teil aus

a) rötlichen bzw. braunrötlichen Körnchen (granulierter Detritus von zerfallenen r. Bl.) Dieselben sind meist rundlich und von wechselnder Größe (0,5 μ bis 1 μ und mehr).

b) Zylindern, bestehend aus den eben erwähnten Körnchen. Selten sind hyaline Zylinder. Nach BARRATT und YORKE kann man bei Anurie zuweilen ganz besonders große granulierte Zylinder sehen, deren Ränder mit degenerierenden Epithelzellen bedeckt sein können.

c) Vereinzelten Nieren- und Blasenepithelien und freien Kerne derselben, sowie r. Bl.

WOLDERT sah letztere in 8 von 17 Fällen überhaupt nicht, BARRATT und YORKE in 50% der Fälle, aber nur 1mal in relativ reichlicher Menge.

Ich selber vermißte r. Bl. in mindestens 50% der Fälle, und sah sie nur selten in etwas stärkerer Menge.

Sie erscheinen fast durchweg geschrumpft, gezähnt und entfärbt. Es empfiehlt sich, zur Übersicht vom Sediment auch Ausstrichpräparate zu machen und zu färben.

Alle die erwähnten Formelemente verschwinden bei Genesung in außerordentlich kurzer Zeit, nach Aufhören der Hämoglobinurie oft schon in 24—36 h.

Näheres über die Blutfarbstoffe im Urin.

Hämoglobin

ist zweifellos der klinisch wichtigste.

BARRATT und YORKE fanden, daß, wenn im Blutplasma der Hb.-Gehalt nicht vermehrt war, auch im Urin der Hb-Gehalt sich relativ niedrig hielt, daß aber, wenn das Hb. im Plasma vermehrt war, der des Urins noch viel höhere Grade erreichte.

Der Hb-Gehalt des Urins konnte dann schwanken zwischen 0,4—3,1%, gegenüber einem Hb-Gehalt des Serums zwischen 0,25—0,95%.

Auch in einigen meiner Fälle konnte auf der Höhe des Anfalls der Hb-Gehalt des Urins den des Plasmas überragen. Ganz besonders trat das in einem schweren in Deutschland beobachteten Falle hervor.

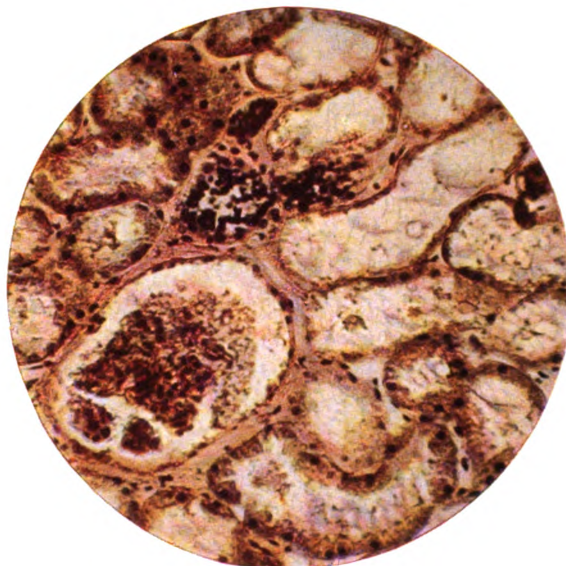
Wegen der Beziehungen des Hb. zu den verschiedenen Farbstoffen des Blutes und Urins sei folgendes Schema gegeben. (Vgl. die Lehrbücher der Physiologie und der kl. Diagnostik, TIGERSTEDT, LENHARTZ-E. MEYER usw.)

Niere bei Schwarzwasserfieber.

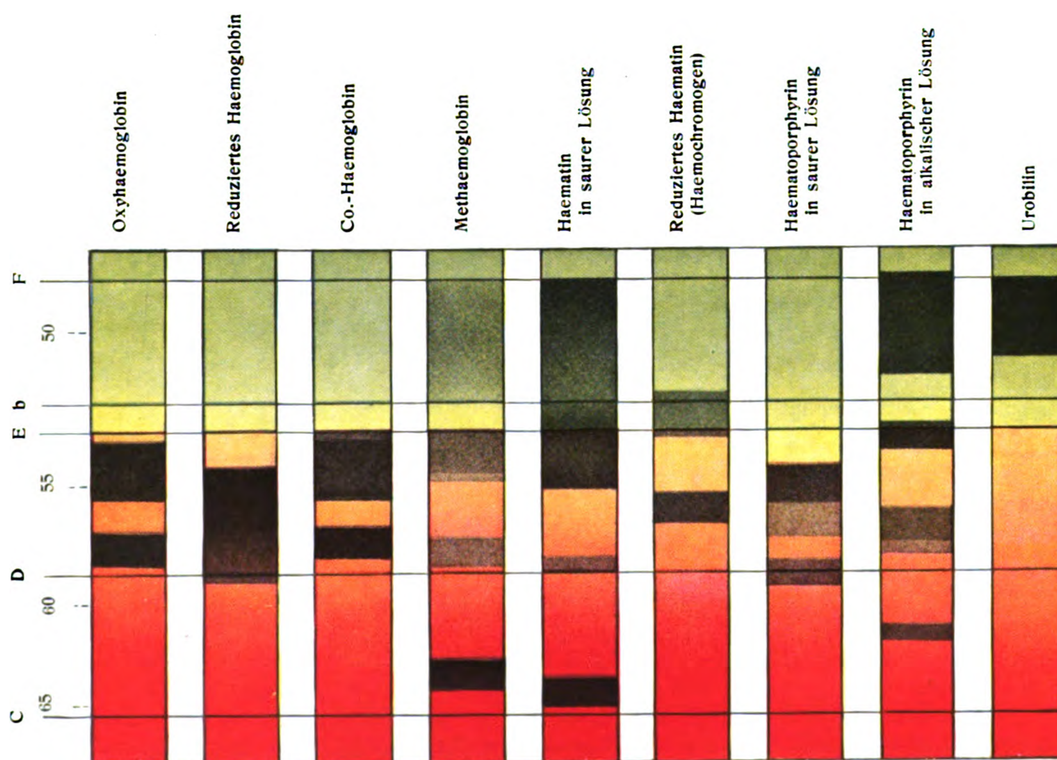
Übersichtsbild.



Glomerulus und Harnkanälchen, stärker vergrößert.



Beide Photos in natürlichen Farben,
nach Ziemann-Meyer

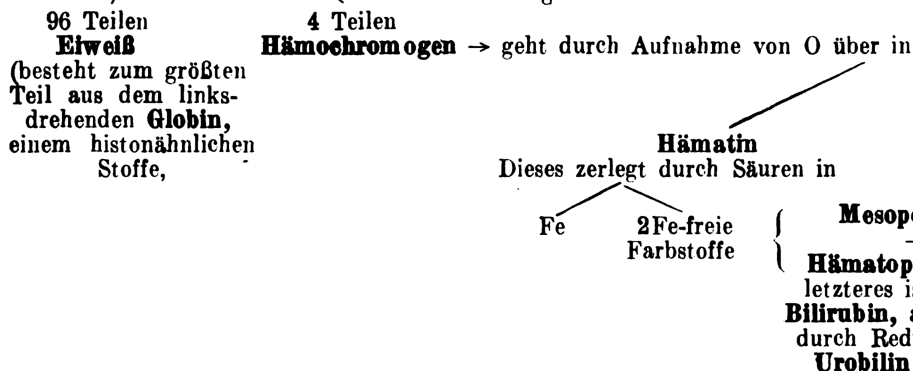


Spektroskopisches Bild der Blut- und Gallenfarbstoffe
nach Lenhartz-E. Meyer, Mikroskopie und Chemie am Krankenbett (Verlag Julius Springer, Berlin)

VERLAG VON JOHANN AMBROSIUS BARTH IN LEIPZIG

Das sauerstofffreie, sogenannte **reduzierte Hämoglobin,** gibt mit O_2 das **Oxyhämoglobin.** Dieses geht durch reduzierende und oxydierende Mittel über in das bräunliche **Methämoglobin** (isomer dem Oxyhämoglonin), welches durch Reduktion (Schwefelammonium) wieder in reduziertes Hämoglobin übergeführt werden kann.

(rechtsdrehend) besteht aus



Das spektroskopische Verhalten aller dieser Farbstoffe geht deutlich aus Taf. VII hervor.

Quantitativer Nachweis des Hämoglobins im Urin

a) des gewöhnlichen
b) des veränderten.

α) Man zentrifugiert den Urin, hebert die klare rote Flüssigkeit ab (unter Umständen nach nochmaligem Filtrieren) und verdünnt so lange mit destilliertem Wasser, bis ein Vergleich mit einer Standard-Hb-Lösung von bestimmter Konzentration dieselbe Hb-Menge erkennen läßt. Dieses Verfahren ist, wie Barratt und Yorke betonen, aber nur bei unverändertem Hb. möglich, bzw. wenn der Urin nicht durch Urinfarbstoffe hochgestellt oder durch Bakterien verunreinigt ist.

β) Ist das Hb. schon verändert, kocht man den Urin und setzt Säure zu, und vergleicht das Präzipitat mit dem ebenso hergestellten Präzipitat eines normalen Urins, nachdem man r. Bl. in bestimmter Menge hinzugefügt und so eine Standardlösung sich hergestellt hat. Betr. Einzelheiten vgl. Barratt und Yorke.

Qualitativer Nachweis des Hämoglobins im Urin.

α) Durch das Spektroskop (vgl. Taf. VII), ist weitaus die zuverlässigste Probe.

β) Durch die Heller'sche Probe: Man versetzt den Urin im Reagenzglase mit ⅓ Volumen 10% Kalilauge und kocht. Ausfallender Niederschlag bei Gegenwart von Hb. rot gefärbt. Derselbe ist schon ohne Kochen zu bemerken, wenn man vorher Chrysarobin, Senna oder Rhabarber genossen.

γ) Durch die Guajakprobe: Man versetzt den Urin mit gleichen Teilen von Guajaktinktur und altem verharzten Terpentinöl. Bei Gegenwart von Hb. tritt dann blaue Färbung ein (manchmal auch nur blaugraue), ebenso aber auch bei Gegenwart von Eiter. Sicherer versetzt man vorher den Urin mit ⅓ Volumen Acidum aceticum concentratum und gleichem Volum Äther und schüttelt. Dann erst Behandeln der Ätherlösung mit Guajaktinktur und Terpentinöl. Trotzdem kann die Probe versagen.

δ) Methode von R. W. King, von Stitt empfohlen. 100 ccm Urin werden versetzt mit 2,5 g getrocknetem Kalziumphosphat. Hierauf Zusatz von 5 ccm einer 10%igen wässerigen Lösung von NaOH. Kochen. Hierauf abkühlen und filtrieren. Den Rückstand, der das Hb. enthält, versetzt man mit 10 ccm von salzsaurem Alkohol während 2—3 Minuten. Hierauf zentrifugieren und zu dem klaren Alkohol 10 Tropfen Guajaktinktur hinzufügen. Bei Zusatz von H_2O_2 entsteht bei Gegenwart von Hb. Blaufärbung.

ε) BOAS'sche Phenolphtaleinringprobe, beruhend auf Oxydation des farblosen Phenolphtaleins zu rotviolettem Phenolphtalein. Man erhitzt Kal. caustic. 25,0, Aq. dest. 100,0, Phenolphtalein (KAHLBAUM) 1,0 unter Zusatz von gepulvertem Zink 1—2 h. bis zur völligen Entfärbung. Filtrieren und Zusatz von Aq. dest. bis zum früheren Volumen der Flüssigkeit. Man mischt dann 15 Tropfen des Reagens mit 5—6 Tropfen von 3% H_2O_2 und 2 ccm Alkohol. absol. in einem Reagenzglase und läßt am Rande vorsichtig etwas filtrierten Urin herunterfließen. An der Berührungsstelle der Überschichtung entsteht bald ein roter Ring. (Probe auch verwendbar für bluthaltigen Stuhl oder Mageninhalt.)

Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd-Wasser zu hämoglobinhaltigem Urin soll nach FONTOYNONT auch ein starkes Aufschäumen hervorrufen, was in dem nichthämoglobinhaltigen Urin nicht oder wenig der Fall sein wird.

Methämoglobin im Urin.

(Nachweis spektroskopisch), herrscht meist vor dem Hb. vor.

Bilirubin und Urobilin (Hämotoporphyrin).

Die Seltenheit des Bilirubin im Schw.-Urin haben wir schon früher betont. Von KLIGLER (1923) und A. PLEHN wurde Bilirubin im Urin überhaupt vermißt, von letzterem, auch wenn es im Serum nachweisbar war. Ich erwähnte bereits früher, daß Urobilinurie der Hämoglobinurie einige Tage vorausgehen kann (von SÖRENSEN, zit. nach E. SAUPE [vgl. unter Diagnose] bestätigt). Betreffs der etwaigen Bedeutung des Hämatoporphyrin für das Schw. liegen meines Wissens noch keine Untersuchungen vor, außer von DE LANGEN (1920), der in einem Falle Hämatoporphyrinurie mit den klinischen Erscheinungen des Schw. feststellte (vgl. unter Differentialdiagnose).

Albumen

kann an Menge sehr wechselnd, je nach dem einzelnen Falle, auftreten, d. h. je nachdem besonders viele r. Bl. zugrunde gegangen sind, und das Nierenepithel besonders starke Durchlässigkeit zeigt. Vgl. betr. Globulin, Albumosen und Peptone S. 205.

In diesem Zusammenhange sei noch ein Befund FRANCHINIS in 3 Fällen von Hämoglobinurie bei Syphilitikern infolge von Kälteeinwirkung vermerkt. Er sah, daß, wenn man tropfenweise verdünnte Salpetersäure (20—30%ige) bis zur Bildung einer bleibenden Trübung auftropfte und dann aufkochte, der Niederschlag sich auflöste, aber bei Zimmertemperatur und noch schneller bei Abkühlung wieder auftrat. Im übrigen zeigte der Urin alle Reaktionen des Albumen. Ohne die obige Feststellung würde man irrigerweise glauben, Albumen vor sich zu haben. Es wäre aber weder Albumin noch Globulin des Serums, sondern sog. Globin und wäre wahrscheinlich der Eiweißanteil des Hämoglobinmoleküls. Albumin dürfe man jedenfalls den Körper nicht nennen. Entsprechende Befunde bei Schw. sind noch nicht erwähnt. Das chemische Verhalten erinnert ganz an den S. 205 geschilderten BENCE-JONES'schen Eiweißkörper.

Nukleoalbumin: zuweilen in größeren Mengen nachweisbar bei schweren Fällen mit geringer Urinabsonderung. Es bedeckt dann als zähes, gallertartiges Sediment den Boden des Uringlases.

Die Phosphate sollen nach GROCCO vermindert sein.

Schwarzwasserfieber und Chloride.

Während des und nach dem Schw. scheint das Verhalten der Chloride im Urin verschieden sein zu können. ROSS beobachtete in einem Falle bei Bestehenbleiben des Fiebers eine deutliche Verringerung der Chloride. Vgl. S. 204 dazu das Verhalten der Chloride bei M.

Weitere Untersuchungen über den Chemismus des Schw.-Urins wären recht wünschenswert.

Die (angeblich) hämolytische Wirkung des Schw.-Urins

von Malarikern, welche an Hämoglobinurie infolge von Ch.-Genuß leiden, streiften wir kurz bereits früher.

Dieselbe zeigt sich nach CARDUCCI in vitro bei leichten Anfällen nur während des Anfalles, in Anfällen von mittlerer und starker Intensität auch in den folgenden Tagen, wenn der Urin klar geworden ist, um erst nach 4 oder 5 Tagen zu verschwinden. Es machte dabei keinen Unterschied, ob man das Blut defibriniert oder es in physiologischer Kochsalzlösung wäscht. Wenn man für ½ h den mit hämolytischen Eigenschaften versehenen Urin auf 55° erwärmt, bleibt die hämolytische Kraft unverändert.

Gallensäuren im Schw.-Urin.

werden wohl stets vermißt. Die Untersuchung erfolgt stalagmometrisch oder einfacher nach dem HAY'schen Verfahren. Man gießt frisch filtrierten Urin in ein Spitzglas, auf welches man Sulfur crudum sublimatum schüttet. Bei positivem Ausfall sinken nach ¼—½ h. die Schwefelblumen zu Boden. Nach H. MÜLLER (zitiert nach RETZLAFF l. c.) ist die Probe noch bei einem Gallensäuregehalt von 1 : 40000 im Urin positiv.

Stalagmometrie des Urins.

Eine genauere Untersuchung des Schw.-Urins mit Hilfe der Stalagmometrie im Sinne TRAUBES scheint m. W. noch nicht vorgenommen zu sein. Betr. Technik vgl. bei RETZLAFF (1923).

Weiterer Verlauf des Schwarzwasserfiebers.

Im allgemeinen hat das Schw., zunächst einen gewöhnlichen, mittelschweren Fall vorausgesetzt, eine Neigung zur Spontamanheilung, wenn man den natürlichen Verlauf der Krankheit unbeeinflußt läßt. Es tritt dann mit dem Herabgehen der Temperatur auch ein Nachlassen der klinischen Erscheinungen ein. Auch der Urin hellt sich auf. Erneutes Auftreten von Hämoglobinurie ist meist von neuen Temperatursteigerungen begleitet. In manchen dieser Fälle ist dann M. nachzuweisen. Zuweilen kommt es aber auch nach völligem Schwinden der M.-Pa. zu intermittierenden Fiebersteigerungen mit Hämoglobinurie. Wir werden diese Formen unten noch besonders zu behandeln haben. Meist bleibt es bei dem einzigen Schw.-Anfall.

Wenn die Krankheit einen schweren Verlauf nimmt, wird das Erbrechen immer stärker. Nicht selten tritt Schluchzen auf, welches in letalen Fällen jeder Behandlung spottet. Der Appetit geht völlig verloren. In solchen schweren Fällen kann es auch zu Blutungen des Zahnfleisches, ferner zu Blutungen in die Muskeln, die Pleura, das Perikardium und den Magen kommen. ZIEMANN beobachtete auch Retinalblutungen, Skorbut und Gangrän der oberflächlichen Vorderarmstrecker eines Armes, ferner Paraplegie beider Beine.

Zuweilen bildet sich ein Stadium algidum aus. In anderen Fällen entwickeln sich nervöse Symptome mit starker Unruhe, Delirien und Konvulsionen, während deren Stuhl und Urin unwillkürlich entleert werden.

Selbst in diesen schweren Fällen gelingt es oft, den Kranken, falls die Herzschwäche beseitigt wird, zu retten. In anderen Fällen bleibt das Bewußtsein erhalten. Indes ergreift die Kranken eine furchtbare Angst und Unruhe mit Todesahnungen. Der Puls, der im Anfange oft von guter Spannung, ja infolge der im Blute kreisenden Gallenfarbstoffe zuweilen sogar verlangsamt ist, wird beschleunigt und klein. Gerade in solchen Fällen können Einspritzungen von Herzmitteln noch direkt lebensrettend wirken.

Bei Beendigung des Anfalls ist, da die nicht resistenten Blutelemente alle zugrunde gegangen sind, ein relativ normaler Blutbefund anzutreffen. Hierauf beginnt in günstiger verlaufenden Fällen oft erstaunlich schnell die Blutregeneration, wie wir es bereits beim Abschnitt Anämie kennen gelernt haben. In anderen Fällen zieht sich die Rekonvaleszenz oft wochenlang hin, und man kann dann vor allem ungleiche Größe der r. Bl. noch längere Zeit feststellen, auch Basophilie.

Letztere schwand in meinen Fällen meist schnell, möglicherweise bedingt durch meine bald einsetzende, vorsichtig aber doch energisch gesteigerte Chininprophylaxe.

Bei ungünstigem Verlaufe tritt der Tod entweder ein
a) durch hochgradige Herzschwäche infolge des akuten Blutzerfalls oder
b) durch Nierenverstopfung oder
c) durch akute Insuffizienz der hämopoetischen Organe, welche trotz Aufhörens der Hämoglobinurie keine neuen oder nur unfertige Blutelemente erzeugen.

Häufig sah ich in der Agonie dann das CHEYNE-STOKES-Atmen eintreten. Nicht selten kann es schon während der ersten 24 bzw. 48 h. zum Tode kommen.

Die verschiedenen klinischen Formen des Schwarzwasserfiebers.

Die einzelnen Forscher haben die Einteilung z. T. mehr auf ätiologischer, z. T. mehr auf klinischer Basis vorgenommen. (Vgl. MARCHIAFAVA und BIGNAMI, sowie DEEKS und JAMES.) Betr. der Einteilung vgl. S. 525.

Wir können auf Grund des bisher Gesagten vom ätiologischen Standpunkt aus zwei Hauptformen unterscheiden.

1. **Haemoglobinuria malarica** (wo sich also aktive M. findet),
   a) mit Ch. als auslösendem Moment,
   b) ohne Ch. als auslösendem Moment.

Hierbei kann, je nachdem sich die Pa. behaupten oder nicht, ein intermittierendes Verhalten der Hämoglobinurie bemerkbar sein, ein Stärkerwerden während der Sporulation der Pa., ein Nachlassen, wenn die jungen Pa. endoglobulär geworden sind. Dementsprechend kann der Fiebertypus in diesen Fällen natürlich auch ein deutlich intermittierender sein.

Hier wird das Bild der Hämolyse also auch deutlichst durch die M. selber beeinflußt.

Im allgemeinen zeigt das Schw., abgesehen von der eben erwähnten Form (mit aktiver M.) und der noch zu erwähnenden ausgesprochen autolytischen Form, einen ziemlich unregelmäßigen, in den mittelschweren und schweren Fällen z. T. remittierenden Fiebertypus.

2. **Haemoglobinuria paramalarica** (wo also auch vor dem Eintritt der Hämolyse keine Pa. nachweisbar sind)
   a) mit Ch. als auslösendem Moment,
   b) ohne Ch. als auslösendem Moment (letztere sehr selten). Vgl. den Fall MURRIS.

Rein klinisch

unterscheide ich

1. die ambulante Form,
2. die leichtere und mittelschwere,
3. die schwere, fortschreitende,
4. die blitzartige (mit schnellster und schwerster Hämolyse und stärkster Giftwirkung),
5. die (fermentative) autolytische (entsprechend der zyklischen Form anderer Autoren),
6. die Anurie, (wird unten im besonderen Kapitel beschrieben).

Diese doppelte Einteilung nach klinischen und ätiologischen Gesichtspunkten gibt m. E. die klarste Übersicht.

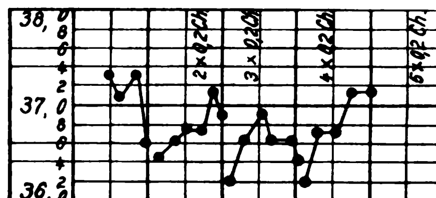
Die ambulante Form

treffen wir fast nur bei alten Malarikern, die jahrelang in einer Schw.-Gegend gelebt, bereits eine relative Immunität gegen M. gewonnen und schon eine Anzahl Schw. durchgemacht haben. Ich habe in Westafrika absolut zuverlässige Leute gekannt, die nach ihren Aussagen 10—12 Anfälle hinter sich hatten, einer hatte es auf 30, ein anderer sogar auf 34 (?) gebracht!

Diese ambulante Form kann sowohl bei Haemoglobinuria malarica als auch bei paramalarica auftreten, aber, wenigstens in meinen Fällen, nur nach vorhergehender Schädigung des Körpers oder, weitaus am häufigsten, nach Ch.-Genuß.

Schüttelfrost kann ganz fehlen und manchmal selbst ein leises Frieren kaum angedeutet sein. Unter leisem Brennen entleert sich hellroter oder roter, meist völlig klarer Urin, und schon nach 2 h. kann alles wieder in Ordnung sein, auch die Temperatur wieder in normalen Grenzen. Während des Anfalles braucht Eiweiß mit den gewöhnlichen Methoden (Kochprobe und Salpetersäure) gar nicht nachweisbar zu sein. Manchmal tranken die betreffenden echten Tropenleute „auf den Schreck" gleich eine Flasche Sekt. Vgl. Fig. 144.

Fig. 144.
Ambulante Form von Schw.



Perniz. P.	+	—	—	—
Hb. i. Urin	+	—	—	—
Album.	+	—	—	—

Herr St. in Kamerun. Schw. ganz zufällig bei Untersuchung festgestellt, gleichzeitig latente Perniziosainfektion. Völliges Wohlbefinden. Kein Ch. vorher. Kein Schüttelfrost. Schnelle Ch.-Gewöhnung.

Die leichtere, mittelschwere und schwere, fortschreitende Form

ist bereits gekennzeichnet.

Hand beobachtete bei einem 9jährigen Mädchen ein Herabsinken des Hämoglobins auf 10%. Es kam dabei klinisch zu einem subkomatösen Zustande, zu Anasarka und Lähmung des rechten Unterarms, während gleichzeitig eine ungeheure Leukozytose (80000) auftrat mit riesiger Verminderung der r. Bl. auf 500000.

Vgl. Figg. 145, 146, 147, 148.

Die blitzartige Form

kann sich ebenfalls an aktive wie latente M. anschließen und ist fast immer durch ein Medikament, wie Ch. usw., ausgelöst. Der ganze Krankheitsprozeß spielt sich gleichsam in konzentrierter Form ab. Das Fieber ist meist ein hohes, unregelmäßiges, oft mit Neigung zu Hyperpyrexie bis dicht vor dem Tode. Vgl. Fig. 149.

Die autolytische Form (von mir scheinbar als Erstem differenziert)

haben wir bereits früher kurz gestreift. (Man könnte sie vielleicht auch die anaphylaktische nennen, wenn der experimentelle Nachweis von Anaphylatoxinen dabei erst gelungen sein wird.) Die sog. zyklische Form, die von einigen Autoren, wie z. B. von L. Külz und MacGregor später erwähnt worden ist, scheint hiermit identisch zu sein. Die betreffenden Erscheinungen entwickeln sich im Anschluß an akute bzw. latente M., in meinen Fällen stets nach Ch. Genuß. Die Pa. verschwinden, wenn vorhanden gewesen, fast stets schon am ersten Tage. Die Hämoglobinurie

Fig. 145.
Leichtere Form von Schw. (im Anschluß an Perniziosa + Ch.)

Parasit.	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hb. i. Urin	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Album.	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Herr C. in Kamerun. Schon mehrfach Malaria. Unregelmäßige Ch.-Prophylxae. Nach Chinin Schw. Schnelle Ch.-Gewöhnung.

Fig. 146.
Mittelschweres Schw. ohne Ch. + Rezidive nach Ch.

Paras.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hb. i. Urin	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
Album.	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	Spur	—

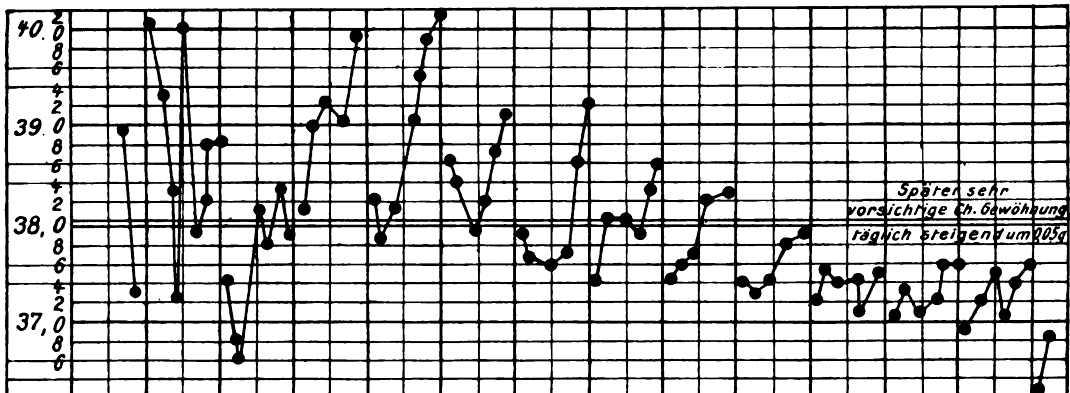
Kaufmann H. in Kamerun. Schon mehrere Jahre dort und 8mal Malaria. Ch.-Prophylaxe nur zeitweise. Eingeliefert mit Schw. Kein Ch. vorher. Keine Parasiten. Schw.-Rezidiv bei Ch.-Gewöhnung. Nachher noch vorsichtigere Gewöhnung, erst täglich steigend um 0,05, später um 0,1.

Wird tgl. 10 × 0,1 vertragen, werden die Einzeldosen allmählich tgl. gesteigert. also

8 × 0,1	1 × 0,2
6 × 0,1	2 × 0,2
4 × 0,1	3 × 0,2
2 × 0,1	4 × 0,2
	5 × 0,2

Fig. 147.

Äußerst schwere Form von Schw. (Vorher latente Malaria + Ch.)

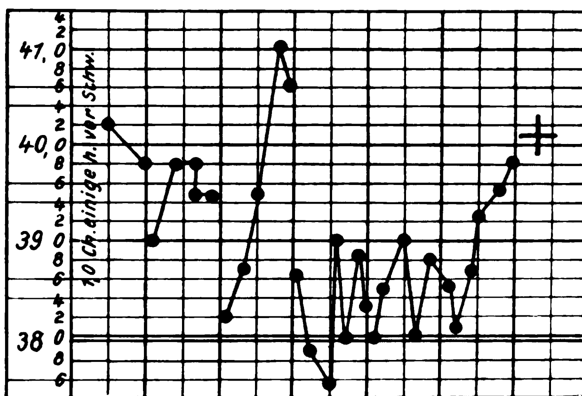


Parasit.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hb i. Urin	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Album.	+	+	+	+	Spur	—	—	—	—	—	—	—	—

Herr Pa. in Kamerun, sehr kräftiger, energischer junger Mann. Schon mehrfach Malaria u. Schw. **Nie Ch.-Prophylaxe.** 2 Tage vor Aufnahme Abends Unwohlsein. 1 g Euchinin. Schon in der Nacht Schüttelfrost und Schw., das seitdem anhält. Gleich schwerster Verlauf. Am 2. Tage im Hospital Schüttelfröste. Am 4. Tage wie ein Sterbender Viele Stunden O-Einatmung, Kochsalzinfusion, Digalen. Sehr langsame Erholung. 49tägiges Krankenlager.

Fig. 148.

Schwerste Form von Schw. (Vorher Malaria Ch.)



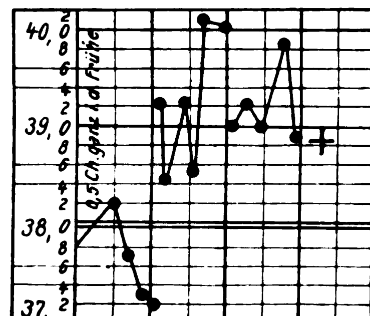
Parasit.	—	—	—	—	—	—	—
Hb. i. Urin	+	+	+	+	+	—	—
Album.	+	+	+	+	+	+	+

Herr P. in Kamerun. Schon seit 5 Jahren dort. Mehrfach Malaria. Angeblich regelmäßig Ch. Prophylaxe. Oft Sorgen. Am Tage vor Schw. Ausbruch hohes Fieber. Daher in der Nacht 1 g Ch. Am anderen Morgen Schw.

Fig. 149.

Schwerste Form von Schw.

(im Anschluß an Malaria + Ch.



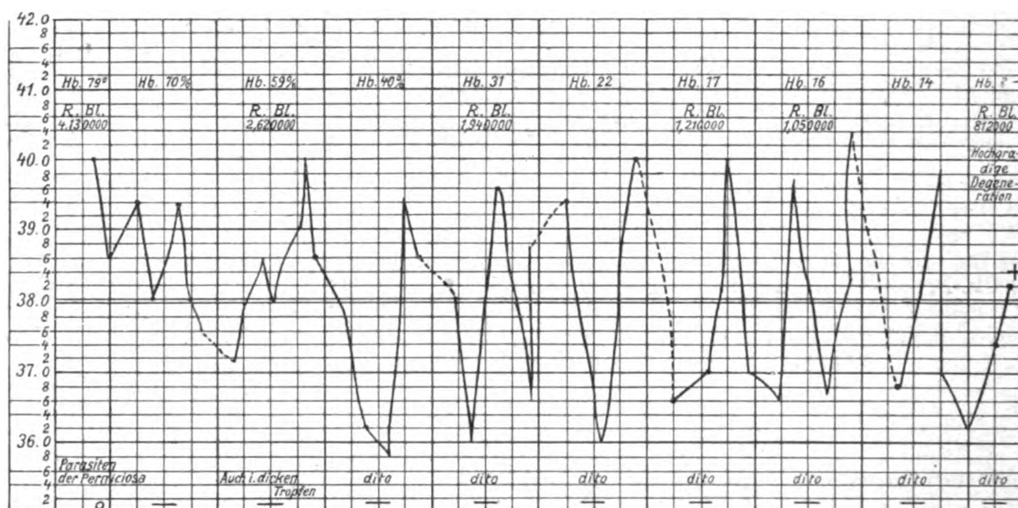
Parasit.	?	—	—
Hb in Urin	+	+	+
Album.	+	+	+

Herr P. in Kamerun. Früher viel Fieber. Unregelmäßige Ch.-Prophylaxe. Letztes Fieber vor 14 Tagen. Seit dem T. öfter etwas erhöht. Wenige Stunden nach 0,5 g Ch. + Schw. **Schnellster Kräfteverfall.**

kann noch einige Tage anhalten, um dann meist ganz aufzuhören und sogar einer Polyurie Platz zu machen. Charakteristisch für diese Form ist, daß meist schon nach wenigen Tagen das bereits früher erwähnte eigenartige, intermittierende Fieber, stets unter Schüttelfrost, einsetzt, oft zweimal am Tage. Der Ikterus kann in diesen Fällen nach Schwinden der Hämoglobinurie ebenfalls

schwinden. Aus dem Urin verschwindet das Bilirubin, falls es überhaupt vorhanden war, meist aber nicht das Urobilin. Trotzdem siechen die Kranken, wenigstens in den ausgesprochenen Fällen, immer mehr wie ein auslöschendes Licht dahin, unter enormem Verlust des Hb. und der Zahl der r. Bl. Ein typisches Beispiel ergibt sich aus Fig. 150, wo am Tage sogar zwei Anfälle auftraten. **Es kann infolge der riesigen Anämie auch zu schweren Hämorrhagieen kommen.** Die Prognose war in meinen Fällen eine ungünstige. (MACGREGOR sah in einem Falle Genesung.) Schwer scheint der Verlauf jedenfalls im allgemeinen immer zu sein.

Fig. 150.



Fall von Hämolyse, im Anschluß an aktive Perniziosa + Chinin, wo die Hämolyse trotz Aufhörens der Hämoglobinurie anhielt. (Nach ZIEMANN.)

Pathologisch-anatomisch beobachtete ich eine akute Insuffizienz der hämopoetischen Organe. Das Mark der langen Röhrenknochen war direkt in eine dicke, ölige Flüssigkeit verwandelt (mit Tyrosinkristallen? Vgl. unter patholog. Anatom. des Schw.). Dies erklärt auch das Fehlen von Hämoglobinurie. In einem Falle war auch das ganze Darmepithel degeneriert, wie man es manchmal bei perniziöser Anämie zu sehen bekommt.

Auch R. ROSS und D. THOMSON beobachteten einen Fall von Schw., der bei einem Perniziosakranken im Anschluß an Chinineinnahme und Essen von Eis in erhitztem Zustande ausgelöst wurde, bei dem es ebenfalls nach völligem Aufhören der Hämoglobinurie weiter zu intermittierenden täglichen Schüttelfrösten kam, ohne daß bei sorgsamster Untersuchung, auch bei einer ganzen Anzahl von Präparaten im dicken Tropfen, Pa. nachweisbar waren. Der Hb-Gehalt sank außerordentlich, ebenso die Zahl der r. Bl., ein Beweis, daß die Hämolyse weiter anhielt. Nach erfolgter Entfieberung in diesem Falle starkes Ansteigen des Hbs. und der r. Bl. Auch während der fieberlosen Zeit waren keine Pa., trotz viermaliger täglicher Untersuchung, nachzuweisen. Nach einer Reihe von Tagen neue Fieberanfälle mehrere Tage hindurch, ohne daß auch bei sorgsamster Untersuchung Pa. zu sehen waren. ROSS leugnet nicht, daß vielleicht doch Pa. nachweisbar gewesen wären. Indes hätte sicher ihre Zahl so gering sein müssen, daß sie nicht imstande war, Fieber zu erzeugen, oder aber, die Virulenz der Pa. hätte plötzlich besonders stark, bzw. ihre Resistenz plötzlich vermindert sein müssen. Beide Annahmen sind unwahrscheinlich, da der Fiebertypus der beiden letzten Rückfälle sehr verschieden vom gewöhnlichen Malariatypus war, und Ch. keine Wirkung ausübte. ROSS meint, daß dieses Faktum gar nicht zu erklären gewesen sei, und daß die r. Bl. jetzt voraussichtlich sogar jünger und widerstandsfähiger gewesen seien.

Einen derartigen autolytischen Fall mit Schüttelfrost und täglichen hohen Fieberanstiegen ohne Pa. und schließlich auch ohne Hämoglobinurie hat KRÖNCKE (1918) scheinbar mit Neosalvarsan gerettet.

Vieles drängt dazu, in solchen Fällen das Vorhandensein anaphylaktischer bzw. fermentativer Vorgänge mit toxischen Wirkungen anzunehmen.

Auch BREM beobachtete 4mal unter 14 Fällen von Schw. ein posthämoglobinurisches Fieber, das durch Ch. nicht beienflußt wurde. Vgl. auch S. 181 und 182.

Eine, angeblich sehr seltene, besondere

hämorrhagische Form

wollen einige Autoren, wie z. B. A. PLEHN annehmen. Verf. möchte dieselbe als besondere Form noch nicht anerkennen. Wir haben bereits bei Besprechung der allgemeinen Klinik des Schw. gesehen, daß Hämorrhagieen als sekundäre Folgen bei schwerer und plötzlicher Hämolyse nicht so ganz selten sind. Wie S. 524 ausgeführt, glauben allerdings auch NOCHT und M. MAYER, daß der Krankheitsprozeß sich zuweilen statt als Schw. auch als Hämorrhagie äußern könne. M. E. wären bis auf weiteres doch auch beide Prozesse ätiologisch prinzipiell zu trennen.

Die Anurie bei Schwarzwasserfieber.

Dieselbe entsteht nach Annahme der weitaus meisten Forscher, auch BARRATTS und YORKES, durch Gerinnung des sehr eiweißreichen Urins in den Harnkanälchen, die durch die entstehenden Pfröpfe mechanisch verstopft werden vgl. auch GASKELL. Die Anurie braucht, um zum Exitus zu führen, natürlich keine absolute zu sein. Ich verstehe darunter auch Fälle, bei denen bis 100—150 ccm Urin in 24 h. gelassen werden.

Oligurie, bei der etwa 150—300—400 ccm Urin tgl. gelassen wird, pflegt nach meinen eigenen und den Erfahrungen der meisten anderen Autoren nicht lange zu bestehen. Entweder kommt es meist bald zu Sekretion normaler Mengen oder zu Anurie.

A. PLEHN führt dagegen die Anurie auf eine primäre Verringerung des Filtrationsprozesses in den Glomerulis infolge nervöser Einflüsse zurück.

Er stellt den Vorgang in Parallele zu der manchmal bei Nierensteinkolik und Kontusionen des Abdomens auftretenden Anurie. Die Stagnation und Gerinnung des Harns in den Harnkanälchen wäre demnach erst ein sekundäres Symptom. KÜLZ scheint dieselbe Möglichkeit ins Auge zu fassen.

Die Anurie könnte nach A. PLEHN auch nicht durch Verstopfen der Nierenkanälchen bedingt sein, da dann die Harnkanälchen ausgedehnt sein müßten und Nierenkoliksymptome auftreten würden, was er stets vermißte. **Über diese sehr wohl vorhandene Dilatation** vgl. unter „Pathologische Anatomie des Schw." und Taf. VII, ferner Fig. 143. Auch Nierenkoliken habe ich, im Gegensatz zu A. PLEHN, bei Schw. durchaus nicht selten gesehen, die nach den Ergebnissen der Sektion nur durch starke Hyperämie und Erhöhung des intrarenalen Druckes zu erklären waren.

Den unzweifelhaften Einfluß psychischer Momente auf die Nierensekretion werden wir wohl auf vasomotorische Einflüsse zurückzuführen haben.

Aber auch die plötzliche Herabsetzung des Blutdruckes (vgl. den weichen, kleinen, meist dikroten, schnellen Puls) infolge Zerstörung der r. Bl. und der Flüssigkeitsverarmung des Blutes durch Diarrhöen und Erbrechen könnte zur Erklärung des Aufhörens in der Urinsekretion bei Anurie herangezogen werden.

In der Tat konnte YORKE bei Kaninchen durch Injektion isotonischer Hämoglobinlösungen Hämoglobinurie erzeugen und im Anschluß daran, durch Herabsetzung des Blutdruckes (Blutentziehung oder Trockenfütterung) auch Anurie, nachdem die Harnkanälchen durch Hämoglobinschollen verstopft waren.

Andererseits sah ich aber auch mehrfach Fälle von Anurie, wo von einer Verminderung des Blutdrucks nicht im geringsten die Rede sein konnte (Puls voll und kräftig), und wo die Sektion, falls der Tod im ersten Stadium der Anurie erfolgte, stärkste Hyperämie der Nieren und eine akute Nephrose aufdeckte, mit Schwellung und Trübung des Epithels der Harnkanälchen. Man könnte sich vorstellen, daß in solchen Fällen zwar der arterielle Zufluß nicht gehemmt war, wohl aber infolge des anatomischen, hierbei ventilartig wirkenden Baues des Nierenbeckens der venöse Rückfluß. Hierdurch würde ebenfalls eine Stagnation bedingt. Über die eigentliche Ursache der Gerinnung sind wir also noch nicht im klaren.

Die später zu schildernden Epithelveränderungen dürften hier vielleicht (?) eine Rolle mitspielen, sicher aber keine Hauptrolle, da dieselben meist weit geringer sind wie bei akuter primärer Nephritis, bei der doch Anurie nicht entfernt so häufig ist wie bei Schw. Weit wichtiger dürften gewisse Zerfallprodukte des Blutes sein, da wir die Erklärung, die wir für die Gerinnung des Blutes bei Blutung eines Hautgefäßes haben (Fibrinogen + Fibrinferment) hier nicht anwenden können. Vgl. die wichtigen Untersuchungen von Barratt und Yorke, sowie die von King über die Wirkungen von gelöstem Hb. und der Stromata der untergehenden r. Bl. Wissen wir doch, daß schon Injektion von Pepton- bzw. von tryptischem Pankreasferment ins Blut (0,5 g auf 1 kg Hund, 1,5 g auf 1 kg Kaninchen) Blutgerinnung bedingen kann.

Das von A. Plehn betonte und von mir oft aber durchaus nicht immer bestätigte Ausbleiben ernsterer urämischer Symptome bei Schw.-Anurie erklärte de Haan durch die bedeutende Herabsetzung des Stoffwechsels infolge der eintretenden Sauerstoffarmut des Blutes. Vergessen wir aber doch nicht, daß auch Nicht-Schw.-Kranke eine ganze Reihe von Tagen Anurie haben können, ohne Urämie klinisch zu zeigen.

Jedenfalls sah ich in einigen Fällen auch leichte Krämpfe bei Anurie auftreten, die wohl nur als urämische zu deuten waren.

Im allgemeinen gibt jede länger als 24 h. dauernde Schw.-Anurie fast absolut ungünstige Prognose. Die 4 Fälle A. Plehns, bei denen es trotz mehrtägiger, aber nicht absoluter Anurie wieder zu mehr oder weniger normaler Funktion der Nieren kam, dürften als größte Ausnahmen zu betrachten sein. 3 seiner Fälle kamen nachher doch zum Exitus.

Auch Hauer (1922), der ebenfalls nach 5—8tägiger Anurie wieder Sekretion einsetzen sah, erlebte keinen Fall von Genesung, ebensowenig Taute, der 1mal noch nach 5tägiger Anurie 500 ccm blutigen Urin entleeren sah.

Die Anurie kann ausnahmsweise bis 13 Tage anhalten und nach Ablauf des ersten T.-Anstieges, der sich ja fast stets findet, manchmal ganz oder fast ganz fieberlos verlaufen.

Die während der mehr oder weniger vollständigen Anurie abgesonderte Harnflüssigkeit war in meinen Fällen von einer trüben, gelben bzw. graubräunlichen, manchmal ins Grünliche schillernden Farbe mit wenig oder keinem Gehalt an Albumin. In wenigen Fällen sah ich dann auch sehr reichen Gehalt an Albumen, reichliche Zylinder und verfettete Nierenepithelien. Der Chemismus der Flüssigkeit, die während der Anurie gelassen wird, müßte noch näher erforscht werden. Barratt und Yorke meinen, daß möglicherweise auch Lymphe, die nach Abstoßung von Nierenepithelien sich aus dem Parenchym der Nieren in das Lumen der Harnkanälchen ergösse, dabei beteiligt sein könnte.

Nach mehrtägigem Bestehen der Anurie trat fast bei allen meinen Kranken starker Harngeruch der Haut auf. Ödeme habe ich bei Anurie bisher stets vermißt.

Jedem Arzt, der eine Reihe von Schw.-Anuriefällen beobachtet hat, dürfte

bereits die in der Mehrzahl der Fälle bestehende, ganz auffällige Euphorie aufgefallen sein. Ja, ich habe es bei 7-, 8- und 9tägiger Anurie erlebt, daß bis 1—2 Tage vor dem Tode nicht die geringsten Beschwerden (kaum einmal leichter Kopfschmerz oder Mattigkeit) vorgebracht wurden. Für den Arzt ein schmerzliches und niederdrückendes Gefühl. Für die pathologische Betrachtung ist auch wichtig, daß bei Anurie natürlich auch die Ch.-Ausscheidung fast aufgehoben ist. Es ist das sehr wichtig bei Ch.-Hämoglobinurie.

Wie ungünstig gerade die Anurie die Mortalität an Schw. beeinflußt, zeigt eine Zusammenstellung Werners von 131 Fällen von Schw. aus der Literatur. Davon endeten 31 tödlich, und 19 davon = 61,3 % eben durch Anurie. Die durchschnittliche Dauer betrug in diesen Fällen 6 Tage.

Einige Beispiele von Anurie.

Zum Schluß eine selbst beobachtete interessante Komplikation von Schw.-Anurie + Perniziosa mit Zystenniere.

Fig. 151.
Fieberhaft verlaufende Schw.-Anurie.



Perniz. P.	+	+	—	—	+
Hb i. Urin	+	—	—	—	+
Album.	+	+	+	+	+
Urinmenge in ccm		120	40	40	30

Herr Sch. in Kamerun. Längere Zeit in Kamerun. Angeblich wenig Malaria. Angeblich regelmäßig alle 5 Tage 1 g Ch. prophylaktisch. Seit 3 Tagen Kopf- und Gliederschmerzen. Am Abend vorher 1,0 g Ch. Schon in der Nacht Schw. Sehr schnell Anurie.

Polizeimeister X. Seit 14 Monaten in Kamerun. Unregelmäßige Chininprophylaxe. Nimmt, da er sich nicht ganz wohl fühlt, 1 g Ch. Am anderen Morgen Schwarzfärbung des Urins. Aufnahme in das Hospital. Ch.-Gewöhnungskur, dienstfähig entlassen. 8 Wochen später wiederum Schw. nach Ch. Trotzdem arbeitete er körperlich weiter. Oligurie. Gleich bei der Aufnahme ins Hospital andauerndes Schluchzen und Erbrechen, das wirksam durch Magenausspülungen mit Lösung von Karlsbadersalz beeinflußt wurde. Kochsalzeinläufe und Infusionen. Urin täglich nur 30—80 ccm, anfangs blutig, später grünlichgelb, trübe, mit Spuren von Albumen. Temperatur meist normal. Am 4. Krankheitstage zahlreiche Tropenringe und Halbmonde. Hierauf 0,75 Ch. intramuskulär. Am 5. Tage ebenfalls noch Perniziosaringe im Blute. 1 g Ch. intramuskulär, worauf die Parasiten verschwanden. **Da indicatio vitalis, war hier natürlich eine Ch.-Gewöhnungskur nicht möglich.** Urinsekretion setzt mehr und mehr aus. Abfall des Hb-Gehaltes bis auf 25 %. Am 7. Tage Exitus. Beide Nieren, besonders die rechte, sind außerordentlich stark vergrößert und mit einer Menge von Zysten von Kirsch- bis Walnußgröße durchsetzt, welche mit unter außerordentlich hohem Druck stehenden Urin gefüllt sind. Die Zysten sind so zahlreich, daß sie nur eine geringe Menge Nierensubstanz zwischen sich übrig lassen. In der Blase etwa 200 ccm klarer Urin. Es war ein medizinisches Rätsel, wie ein Mann mit derartig zystisch veränderten Nieren 14 Monate anstrengendsten Dienst in den Tropen hatte leisten können. (Vgl. Medizinalberichte der Deutschen Kolonien 1909/10.)

Vgl. ferner Figg. 151 u. 152.

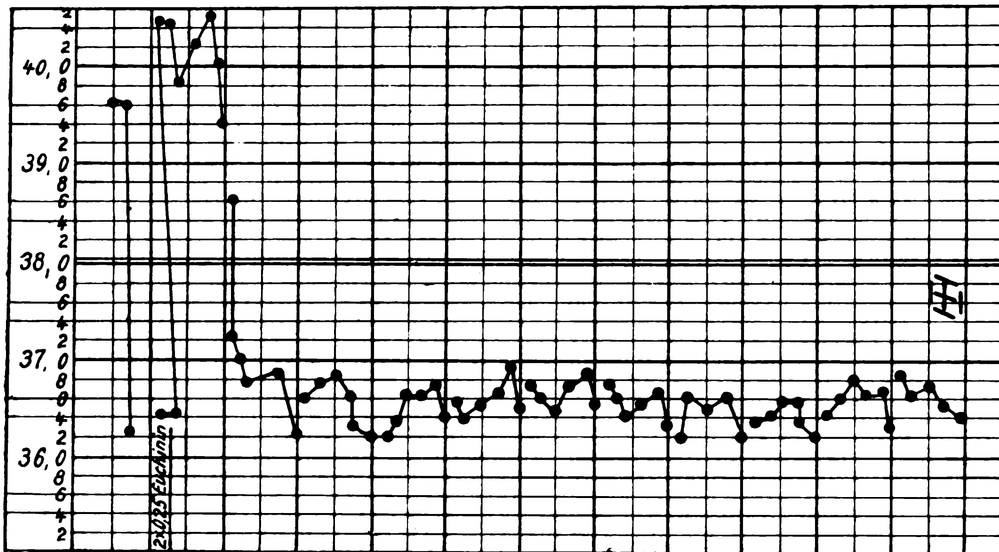
H. Pathologisch-anatomischer Befund bei Schwarzwasserfieber.

Derselbe wird etwas verschieden sein, je nachdem das Schw. sich anschloß an eine aktive Malaria oder nicht (Fälle Murris oder Tomasellis). Im ersteren Falle kommt eben zu dem pathologischen Malariabefunde derjenige des Schw. hinzu. Der Befund wird ferner verschieden sein, je nach-

dem der Tod auf der Akme des Blutzerfalls erfolgte, oder erst so und soviel Tage später, nachdem hochgradigste Anämie, auch der inneren Organe eingetreten, bzw. die Funktion der Nieren schon völlig normal geworden war. Bei Anurie ergeben sich für die Nieren noch besondere Befunde. (Vgl. weiter unten.)

Bei Zusammenfassung zahlreicher Sektionsprotokolle ergibt sich als Schema bei frischen Fällen folgendes:

Fig. 152.
Fieberlos verlaufende Schw.-Anurie (im Anschluß an Malaria + 2 × 0,25 g Euchinin.)



Parasit	?	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hb i. Urin	—	+	.	+	.	.	.	.	.	.	.	.
Album.	—	+	.	+	.	.	.	.	.	.	.	.
Urinmenge in ccm	?	570	—	40	—	—	Spur	—	—	—	—	—

Herr Ch. in Kamerun. Schon mehrfach Malaria und Schw. Ch.-Prophylaxe alle 5 Tage 0,5. Aufnahme wegen Fieber im Lazarett. Am Morgen des 2. Tages bei niedriger T. 2 × 0,25 Euchinin. Bald darauf Schw. und **absolute** Anurie.

Makroskopischer Befund.

Tief zitronengelbe Leiche. Starker Ikterus des Unterhautzellgewebes. Bei Durchschneiden der Haut ziemlich reichliches, dunkles, flüssiges Blut. Ikterus der inneren Organe.

Auf dem Herzbeutel gelblich verfärbtes Fett. Im Herzbeutel eine gewisse Menge gelber seröser Flüssigkeit. Herz meist vergrößert und dilatiert. In Kammern und Vorkammern dunkelrotes, flüssiges Blut mit Speckgerinnseln. Klappen gelblich verfärbt.

Lungen nicht kollabiert. Zwischen den Lungenlappen oft eine gelbliche, gallertige Masse. Lungen zuweilen durch fibrinöse Auflagerungen mit der Pleura costalis verklebt. Lungen ziemlich blutreich. Oft beginnendes Lungenödem.

Milz stark vergrößert, im akuten Stadium, namentlich bei gleichzeitiger akuter M., weich und sehr blut- und pigmentreich. Farbe in diesem Stadium dunkelrotbraun bis schwärzlich. Malpighische Körperchen sehr deutlich.

Nieren im akuten Stadium meist etwas vergrößert und blutreich. Die Oberfläche kann (nach Abzug der Kapsel) direkt einen rotbläulichvioletten Farbenton

zeigen. Nicht selten sieht sie rotgesprenkelt aus, infolge von Hyperämie der Stellulae Verheinii. Nach dem Abklingen des Anfalles kann sie infolge der eintretenden Anämie eine schmutzig gelbgraurötliche Farbe aufweisen. Kapsel meist gut abzuziehen. Auf dem Durchschnitt Nieren hyperämisch, so daß im akuten Stadium die Unterschiede von Rinden- und Marksubstanz deutlich hervortreten. Nach länger dauernder Krankheit erscheinen sie auf dem Durchschnitt blaß, fast immer deutlich getrübt. Der Unterschied von Rinde- und Marksubstanz ist dann ziemlich verwischt. Bei ausgesprochenem Ikterus kann die Farbe auch grünlichgelb sein. Bei gleichzeitiger Nephrose ist trübe Schwellung vorhanden.

In den Pyramiden, besonders in der Nähe der Papillen, zeigt sich schon makroskopisch eine feine, schwarzbraune Streifung, welche den von Hämoglobinschollen und Zylindern erfüllten geraden Harnkanälchen entspricht und bei Markscheidenfärbung nach Benda eine olivgraue Färbung gewinnen kann.

Barratt und Yorke sahen 1mal auch punktförmige Hämorrhagien im Nierenbecken, 1mal auch unter der Nierenkapsel. Verf. beobachtete letzteres 2mal.

Leber: etwas vergrößert, hart. Gallenblase strotzend erfüllt von grüner, oft dickflüssiger Galle. Leber auf dem Durchschnitt von schmutzig-gelbgrüner bzw. gelbbrauner (Schokoladen-)Farbe, von gekörntem Aussehen, letzteres infolge Einsinkens des verfetteten Zentrums der Acini hepatis. Messer beim Durchschneiden zuweilen knirschend. Pfortader strotzend mit Blut gefüllt, Gallenkapillaren oft deutlich als grünliche, feinste Stränge wahrnehmbar.

Darm: Im Jejunum und Ileum zuweilen Hyperämie in wechselndem Grade.

Magen: Schleimhaut oft mit reichlichem grüngelbem Schleim bedeckt. Gastritis parenchymatosa haemorrhagica recens.

Knochenmark: Im akuten Stadium Zeichen der Reizung (Rotes Mark), bei Aplasie gelblich, gallertig, manchmal halbflüssig, in 2 meiner Fälle in eine dicke, ölige Flüssigkeit verwandelt. Daher die völlige Unmöglichkeit einer Blutregeneration. In einem autolytischen Falle sah ich im Knochenmark Bündel strahlenförmig angeordneter feiner Nadeln (Tyrosinkristalle?).

Gehirn: In den Blutleitern dunkelrotes, flüssiges Blut, Gefäße der Hirnoberfläche stark blutgefüllt. Dura mater meist leicht abzuziehen (Arachnitis haemorrhagica recens). Tela chorioidea mit kleinen, gelblichen, gallertigen Auflagerungen. In den Seitenventrikeln meist etwas seröse, gelbliche Flüssigkeit.

Mikroskopischer Befund.

Bezüglich der Veränderungen, die auf voraufgegangene M. zurückzuführen sind, sei auf das betr. Kapitel „Patholog. Anatomie" verwiesen.

Bemerkenswert ist, daß James in einigen Fällen bei der Sektion wenig Pigment fand, trotzdem vorher zahlreiche Pa. im peripheren Blute vorhanden waren. Auch in meinen Fällen, in denen das Schw. sich augenscheinlich an aktive M. angeschlossen hatte, fand sich auffallend wenig M.-Pigment, Hämosiderin dagegen massenhaft.

Hier interessiert uns vor allem der Befund bei Leber und Nieren.

Leber: Wie schon früher erwähnt, können sich die Kapillarendothelien in Leber und Milz vergrößern, loslösen und Phagozyteneigenschaft gewinnen, indem sie Hämosiderin, M. Pigment und Pa.-Trümmer aufnehmen. (Betr. der chemischen Reaktion beider Pigmente vgl. S. 208).

Diese Kapillarendotholien können sich bei der Sektion im Lumen der Lebervenen bzw. der Leberkapillaren als spindelförmige oder mehr rundliche Zellen mit großem Kerne finden. Blutkapillaren oft dilatiert, enthalten viel zerstörte r. Bl.

Die Leberzellen selbst oft hochgradig verfettet, enthalten meist größere Mengen von Hämosiderin (leicht nachweisbar durch die Eisenreaktion), aber nie M.-Pigment. Das gelbe eisenfreie Pigment findet sich hauptsächlich in der zentralen Zone. Die fettige Degeneration kann zuweilen in bestimmten Bezirken der Leber besonders stark und schon makroskopisch nachweisbar auftreten. Nicht selten sieht man Übergänge von der Verfettung der Leberzellen in Nekrose. FLETCHER fand 3mal sogar weitgehende Nekrose in der Umgebung der Vena hepatica.

Die nekrotischen Herde sind nach DA ROCHA LIMA mehr herdförmig wie auch bei verschiedenen Infektionskrankheiten (z. B. Cholera und Typhus abdomin.), während sie bei Gelbfieber mehr diffus auftreten sollen. Neben nekrotischen Stellen sieht man auch solche mit den Erscheinungen der Regeneration (karyokinetische Zellteilung), Die KUPFFERschen Zellen sind erhalten.

Die Milz soll zuweilen zentrale nekrotische Herde in den MALPIGHIschen Körperchen aufweisen. Die Makrophagen angefüllt mit infizierten und nicht infizierten r. Bl., freien und absterbenden Pa. und M.-Pigment sowie Hämosiderin. Die Sinus oft direkt verstopft von diesen Massen.

Im Gegensatz zu Schw. kommt es nach CHRISTOPHERS und BENTLEY bei Piroplasmose nur zur Phagozytose der infizierten r. Bl. War keine aktive M. voraufgegangen, findet sich natürlich nur Hämosiderin.

Nieren.

Vorausgeschickt sei, daß bereits früher PELLARIN und KELSCH, noch ehe das Schw. von M. getrennt wurde, die histologischen Veränderungen in der Schw.-Niere studierten. PONFICK, MARCHAND, LEBEDEFF, AFANASSIEF und IWANOWICS, neuerdings auch BARRATT und YORKE haben dann auch vom Standpunkte der experimentellen Forschung aus, durch Erzeugung künstlicher Hämoglobinurie, die Frage gefördert.

Aus einer großen Fülle sich zum Teil sehr widersprechender Angaben aus der Literatur und aus eigenen Erfahrungen läßt sich ungefähr folgendes als Kern herausschälen:

1. Die Glomeruli scheinen nie betroffen zu werden.

Jedenfalls waren die Verstopfungen in den Gefäßen der Glomeruli, wie sie BROWN bei experimenteller Hämoglobinurie der Meerschweinchen nach Hämatininjektionen beobachten konnte, nicht zu bemerken.

Dagegen zeigt sich, was auch von MARCHIAFAVA, BIGNAMI, DE HAAN, WERNER und Verfasser bestätigt wird, zwischen der BOWMANschen Kapsel und den Glomerulis meist eine, in den einzelnen Fällen wechselnde Menge eines sehr feinkörnigen Exsudats. Vgl. Taf. VII. Dasselbe kann in manchen Fällen fast die Hälfte der MALPIGHIschen Körperchen ausfüllen. Zuweilen können die Zellen der BOWMANschen Kapsel eine leichte Schwellung, fast nie aber Abschilferung zeigen.

2. Das Epithel der gewundenen Harnkanälchen kann, schätzungsweise in etwa 50 % der Fälle, z. T. eine trübe Schwellung, ja Nekrose zeigen. Jedenfalls sieht man durchaus nicht selten Unfärbbarkeit der Kerne. Vgl. Taf. VII.

Im Gebiete der HENLEschen Schleife und der Sammelröhren sieht man diese Epithelveränderungen nicht mehr. Diese früher von Einigen bei Schw. geleugneten, heutigentags als Nephrose zu deutenden Veränderungen können also, wenn auch meist vorübergehend, sehr wohl vorhanden sein. Auch WHIPPLE fand diese „Nephrose" in 4 von 9 Fällen.

In diesem Zusammenhange sei für die mikroskopische Differentialdiagnose der einzelnen Teile der Harnkanälchen daran erinnert, daß die absteigenden Äste der HENLE'schen Schleife niedrige, helle, die aufsteigenden große, granulierte Zylinder- und die Schaltstücke kubische Epithelzellen haben.

3. In der Mehrzahl der Fälle sah ich mit Marchiafava, Bignami, de Haan und Werner das Lumen der Tubuli contorti mehr oder weniger deutlich erweitert, zuweilen bis um das Doppelte. Vgl. Taf. VII und Fig. 143. In den geraden Harnkanälchen kann diese Erweiterung sich auch noch finden; sie ist aber scheinbar meist weniger ausgesprochen als in den gewundenen. Dieselbe dürfte mit Sicherheit bedingt sein durch eine

4. feingranulierte Gerinnungsmasse, die das Lumen der Tubuli contorti mehr oder weniger erfüllt und, je weiter wir durch die Henleschen Schleifen und Schaltstücke bis zu den Sammelröhren gehen, dichter und grobscholliger werden kann. Diese Vergröberung beginnt besonders von den aufsteigenden Schenkeln der Henle'schen Schleife ab. Dieselbe gewinnt zuletzt ein gelbbraunes Aussehen. Menge und Dichtigkeit hängt ganz von der Schnelligkeit und dem Umfange der Hämolyse ab. Wir werden daher in Fällen von Anurie die geraden Harnkanälchen am meisten durch die scholligen Massen verlegt sehen, während, wenn die Harnabsonderung mehr oder weniger ungestört bleibt, sich nur in den Tubuli contorti eine feine, das Lumen nicht ausfüllende Gerinnungsmasse finden kann.

Auf eine völlige Verlegung der Tubuli contorti ist auch wohl die manchmal ganz deutliche Abplattung des Epithels derselben zurückzuführen.

5. Die erwähnte Gerinnungsmasse kann, wenn im Epithel der Tubuli contorti sich Degeneration zeigt, auch Beimischung von abgestoßenen Epithelzellen aufweisen. Namentlich im Bereich der Rinde zeigt die Gerinnungsmasse wegen ihres Hämoglobingehaltes deutliche Eisenreaktion mit Ferrozyankali-Salzsäure. Nur muß man nach Stieda die Reagentien lange einwirken lassen.

Die Reaktion kann unter Umständen sogar schon makroskopisch sichtbar werden. Im Bereich der Sammelröhren ist diese Reaktion nicht oder kaum mehr nachzuweisen.

Werner hält es für möglich, daß die Gerinnungsmassen bei ihrem Wege durch das Kanälchensystem allmählich eingedickt und dadurch grobschollig werden, wodurch sie vielleicht auch Reduktion ihres Eisengehaltes erfahren. Afanassieff, der bei experimenteller Hämoglobinurie Hämoglobinkörper auch im Nierenepithel der Tubuli contorti gefunden hatte, glaubt, daß die geformten Elemente dieser Gerinnungsmasse durch das Epithel ausgeschieden würden. Die Eisenreaktion können, wenn auch in schwächerem Grade, auch die Epithelzellen der gewundenen Harnkanälchen und das die letzteren umspinnende Bindegewebe zeigen.

6. Spuren von beginnender Bindegewebsneubildung kann man nach lange andauernder Anurie im Bindegewebe der Rindensubstanz sehen.

7. War aktive M. vorhergegangen, kann man M.-Pa. und vor allem Pigment in den Gefäßen finden, letzteres auch im Epithel und im Lumen der gewundenen und geraden Harnkanälchen.

Nach A. Plehn (1920) könnten die abgestorbenen Zellelemente der Harnkanälchen mit der abgetrennten Basalmembran Zylinder bilden, die sich mit Hb imprägnierten. Er will auch, als Zeichen der Kommunikation zwischen den bloßgelegten Gefäßen und Harnkanälchen in den letzteren hämolysierte r. Bl. (hämolysiert durch den angeblich hypotonischen Harn) gesehen haben und in den Gefäßen auch Epithelzellen. Dies letztere konnte, wie schon erwähnt, von Salvioli und Ziemann nicht bestätigt werden. Salvioli fand für die elektive Färbung des Hb die Methode nach Miller für anwendbar. Nur müßten die Schnitte nachchromiert werden.

Veränderung der Nebennieren in Gestalt von Degeneration, Nekrosen, Hämorrhagien, Thrombosen der Kapselarterien sind von Paisseau und Lemaire beschrieben, was von Frage 2mal bestätigt ist.

J. Immunität

wird leider nicht erzielt. Immerhin werden im allgemeinen die Anfälle, wenn erst die 3 ersten überstanden sind, immer leichter. Verlassen darf sich aber keiner darauf, ebensowenig wie auf den Eintritt der Immunität gegen M. Vgl. diese.

Wenn daher MARSHALL den Eintritt von Immunität nach 3 Anfällen annimmt, ist er völlig auf dem Holzwege. Rückfälle sind im Gegenteil sehr häufig.

Unter 75 meiner Krankenhausfälle, die daraufhin geprüft wurden, hatten 38 Mann bereits Rezidive, und zwar 22 × 1, 5 × 2, 8 × 3, 1 × 5, 2 × 6.

Unter den ambulant Behandelten gab, wie schon früher erwähnt, einer sogar 30, ein anderer 34 Schw.-Anfälle an.

K. Komplikationen.

Von Komplikationen waren Stomatitis und Blutungen, besonders in die Retina, bereits erwähnt. OLPP erwähnt auch blutige Stühle, die ich trotz meines leider riesigen Materials bisher nie zu sehen bekam. Vgl. auch MARCORA. Policlin. Sez. Prat. 1915, Nr. 3, der 1 mal bei schwerer Anämie nach Schw. EBERTH-GAFFKYsche Bazillen im Knochenmark fand.

L. Diagnose des Schwarzwasserfiebers und der Disposition dazu.

Da es sich, wie wir sahen, um einen, voraussichtlich mindestens in der übergroßen Mehrzahl der Fälle, einheitlichen Krankheitsprozeß handelt, und prinzipielle Unterschiede zwischen sog. Ch.-Vergiftung und eigentlichem Schw. nicht bestehen, dürfte die Diagnose leicht sein. Halten wir nur daran fest, daß zum Entstehen des Schw. nötig ist:

1. meist wiederholtes Überstehen von M.,
2. eine Gelegenheitsursache — also gewöhnlich Ch. oder ein anderes Medikament, bzw. aktive M. oder schwächende Momente.

Wenn dann die früher deutlich geschilderten Symptome (besonders Hämoglobinurie, Schüttelfrost, Ikterus, heftiges Erbrechen) auftreten, wenn dann noch M.-Pa. bzw. pigmenthaltige Leukozyten (oder Vermehrung der großen mononukleären Leukozyten) nachweisbar sind, ist jeder Zweifel ausgeschlossen. Letzteres ganz besonders, wenn es sich um eine sog. Schw.-Gegend handelt.

Von größtem Wert wäre aber auch die Diagnose der Schw.-Neigung. Leider ist dieselbe schwierig, ja oft unmöglich. Das Vorhandensein einer gelblichen Gesichtsfarbe bei Anämie und Kachexie läßt keine Schlüsse zu, indem oft genug Leute mit schwerer Anämie Ch. trotz Basophilie sehr gut vertragen, und Leute Schw. bekommen können, die scheinbar blühende Bilder der Gesundheit sind. Auch Vorhandensein von Milztumor braucht nach meinen Erfahrungen nicht zur Hämolyse zu disponieren.

Ebenso läßt uns die prophylaktische Untersuchung des Blutes im Stiche, da, wie früher schon erwähnt, wir vor dem Schw.-Ausbruche zuweilen auch scheinbar ganz normale Blutbefunde haben, und auch jede Resistenzverminderung der r. Bl. fehlen kann.

Immerhin müßten wir mindestens mit der Neigung zur Hämolyse rechnen

a) falls bei einem chronisch M.-Kranken (noch dazu etwas kachektischem), bei dem sonstige Lebererkrankungen auszuschalten sind, nach Ch.-Genuß Eiweiß bzw. Urobilin oder Urobilinogen im Harn auftritt. Man kann bei sorgfältiger Beachtung dieser Punkte einen drohenden Schw.-Anfall direkt vorhersagen. Über den Nachweis vgl. S. 312 und 313.

Auf Urobilinogen wäre auch bei mangelndem Urobilinnachweis zu achten.

b) Wenn Temperatursteigerung sich nach Ch. einstellt. Besonders trifft das zu für Leute, die früher schon ein oder mehrmals Schw. überstanden haben.

c) Wenn die Resistenz der r. Bl. in vivo deutlich sich plötzlich vermindern sollte. Wir sahen aber schon früher, daß wir damit bei Schw.-Neigung fast nie werden rechnen können.

Einfacher dürfte jedenfalls der Nachweis des Urobilins bzw. Urobilinogens sein.

Ich möchte dringend empfehlen, in Fällen mit vermuteter Schw.-Neigung die Toleranz gegen Ch. künftig auch durch ständige Kontrolle des Blutes festzustellen (durch Zählen der r. Bl., 6—12—18 h nach erfolgter Ch.-Gabe, ferner durch Feststellen des Hb-Gehaltes). Ist ein Sinken der betreffenden Zahlen festzustellen, so ist mit den Ch.-Dosen auszusetzen.

d) Ebenso werden wir nur mit kleinsten Ch.-Dosen beginnen können, wenn sich Verringerung der Gerinnbarkeit des Blutes findet, sowie vermehrte Zeichen eines degenerativen Einschlages des Blutbildes. Vgl. Kap. VIII und IX.

M. Differentialdiagnose gegenüber

1. dem Gallenfieber (bilious remittent fever) sei auf S. 235 verwiesen. Verwechslungen können eintreten, wenn zum Gallenfieber hämorrhagische Nephritis und damit Hämaturie hinzutritt. Indes **fehlt** die Hämoglobinurie und die enorme akute Hämolyse, die Schw. von jeder, auch schwerster M. unterscheidet. Das Erbrechen findet sich, im Gegensatz zur Angabe Civalleris, bei Gallenfieber sogar sehr häufig. In manchen Fällen scheinen nach meinen Erfahrungen in der Tat Übergänge zwischen beiden Krankheiten zu bestehen. Im Weltkriege wollen in Mazedonien Armand Delille, Paisseau und Lemaire solche Übergänge gesehen haben. Die von Salom noch unterschiedene sog. Prähomoglobinurie dürfte mit dem Gallenfieber (bzw. den erwähnten Übergangsformen) identisch sein.

2. paroxysmaler Hämoglobinurie. Letztere zeigt zwar klinisch dieselben Symptome, ist aber in den Tropen mindestens viel seltener und führt fast nie zum Tode. Es fehlt die M.-Anamnese, und es fehlen die M.-Pa., während im Gegensatz zu Schw. Hämolysine im peripheren Blute nachweisbar sind.

3. Fabismus. Von italienischen Forschern, z. B. von Gasbarrini, wurde im Süden Italiens und in Sardinien ein scheinbar schon dem Pythagoras bekannt gewesener Krankheitsprozeß beschrieben, der in allen Symptomen ganz außerordentlich an Schw. erinnert, auch hinsichtlich des schnellen Eintritts der Erscheinungen, und wo jede M. und Ch.-Ätiologie auszuschließen ist. Er steht in ursächlichem Zusammenhang mit dem Genuß von rohen oder gekochten Bohnen und tritt manchmal auch schon nach einem einfachen Gange durch ein blühendes Bohnenfeld in Erscheinung. Auch hier sind nach Gasbarrini abortive, milde, schwere und schwerste Formen zu unterscheiden, in sehr seltenen, fast immer tödlich verlaufenden Fällen, auch eine hämorrhagische. Noch vor Eintritt der Hämoglobinurie findet sich Urobilinurie, die auch noch nach dem Schwinden der ersteren bemerkbar sein kann. Gasbarrini konnte auch bezüglich der Resistenz der r. Bl. und des Blutbildes weitgehende Über-

einstimmung mit dem Schw. feststellen. Die Resistenz der r. Bl. war sogar meist vermehrt.

Autoagglutination fehlte in zwei Fällen. Hämoglobinämie fand G. nicht. Er gibt aber die Möglichkeit zu, daß sie vor Eintritt der Hämoglobinurie bestehe. Autohämolysine konnten weder im Serum noch im wässerigen Extrakt der r. Bl. bzw. der Bohnen festgestellt werden, wohl aber bei 3 Patienten nach einigen Tagen Antihämolysine. (Nur FRONGIA will aus den r. Bl. Autoisohämolysine hergestellt haben, die aber von den gewöhnlichen komplexen Hämolysinen EHRLICH's und MORGENROTH's zu trennen waren.)

Das Blutbild entspricht genau dem bei Schw. (Auch hier Vermehrung der Blutplättchen.) Die Anamnese, das seltene Auftreten des Fabismus, das Fehlen von M.-Pa. im Blut, das Fehlen einer vorausgegangenen Ch.-Dosis werden die Diagnose sichern.

Interessant ist, daß GASBARRINI bei einem Rekonvaleszenten nach dem Genuß frischer Bohnen keine neuen Krankheitserscheinungen mehr hervorrufen konnte. (Bekanntlich können manche Schw.-Kranke nach dem Ausbruch auch wieder Ch. vertragen.) Indes gelang es bei einem Kaninchen, durch intravenöse Injektion inaktivierten Serums von einem Fabismuskranken Hämoglobinurie zu erzielen.

4. Hämolytischer Ikterus ist, abgesehen von seiner Seltenheit, schon durch den chronischen Verlauf, Verminderung der Resistenz der roten Blutkörperchen, und durch die Anamnese von dem fast nur in M.-Gegenden entstehenden Schw. zu trennen, selbst wenn derselbe intermittierend auftritt.

5. Gelbfieber. Es kommt bei demselben im Gegensatz zu Schw. niemals zur Hämoglobinurie, sehr selten zu Hämaturie. Auch ist das bei Gelbbfieber häufige Blutbrechen bei Schw. mindestens ungemein selten und niemals stark. Ferner tritt bei Gelbfieber, das übrigens auch nur an ganz bestimmte Gegenden des tropischen und subtropischen Amerika (einschließlich der Antillen) und Ober-Guinea, Westafrika, gebunden ist, der Ikterus erst am 2.—3. Krankheitstage auf. Der Puls kann dabei sogar auf 40 in einer Minute herabsinken. Schließlich läßt das Gelbfieber, welches eine ziemlich hochgradige Immunität hinterläßt, im Gegensatz zum Schw. stets das Vorhandensein von Blut-Pa. vermissen.

6. Icterus infectiosus kann schon durch das Fehlen des blutigen Urins, das späte Eintreten des Ikterus, abgegrenzt werden, selbst wenn der mikroskopische Nachweis des Erregers nicht gelingt. Vgl. hier auch SCHÜFFNER (1918).

7. Remittens kann zuweilen Hämolyse bedingen. Vgl. unsere Bemerkungen unter Ätiologie des Schw. Der Spirochätennachweis ist ja aber leicht. Da Remittens auch in Schw.-Gegenden vorkommt, denke man also immerhin an diese Möglichkeit. Auch Flecktyphus, Scharlach, Septikämie, Syphilis kann bekanntlich Hämolyse bedingen.

8. Hämoglobinurie bei *Distoma hepaticum*, nach GOUZIEN recht häufig bei Eingeborenen in Tonking beobachtet. G. hält es für möglich, daß die Lebererkrankung die Disposition zur Hämolyse steigern kann, glaubt aber doch mehr an ein zufälliges Zusammentreffen. Eine Verwechslung mit Schw. ist bei Berücksichtigung der Anamnese und des Blutbefundes (Eosinophilie bei Dist. hep.-Erkrankung) ausgeschlossen.

9. Hämaturie bei schwerer Malarianephritis kann, wie ich selber in einem Falle in Kamerun feststellen konnte, ohne Urinuntersuchung unter Umständen mit Schw. verwechselt werden. Beachte ferner Hämaturie nach Niereninfarkt bei Herzkranken und Nierensteinblutungen, meist von Koliken begleitet, ferner bei renaler Hämatophilie, und wie GOUZIEN betont, auch bei Bilharzia- und Filariaerkrankung. Vgl. über *Bilharzia* und *Filaria* in diesem Handbuche.

Ich selber sah 1mal bei *Filaria loa* leichte Nierenblutung.

10. Hämolyse durch bestimmte Medikamente und Drogen. Einige derselben haben wir bereits vorn in Kapitel A erwähnt. Auch Phenokoll und Laktophenin haben zuweilen nach mehrtägiger Latenzperiode Hämolyse mit Ikterus, Frost und Kopfschmerzen bedingt, ebenso Thymol. Letzteres ist wichtig, da in manchen Schw.-Gegenden Thymol auch wegen Ankylostomiasis

genommen wird. Hämaturie ist von CAVINA auch nach mehrtätigem Gebrauch von Urotropin beobachtet worden, ebenso Hämoglobinurie von COLEMAN (Medic. News 1903 N. 83).

11. Simulation von Schw. ist in den Tropen gar nicht so ganz selten. Ich erlebte selber 2 Fälle bei hysterischen Frauen, die Tinte in ihren Urin gossen, um sich „interessant“ zu machen. Das Fehlen der bekannten anderen Schw.-Symptome wird den erfahrenen Arzt sofort aufklären.

12. Hämatoporphyrinurie, bedingt durch das stärkere Auftreten des eisenfreien Derivats des Hämoglobins im Urin, findet sich in manchen Infektionskrankheiten, nach Bleikolik und zuweilen nach Veronal, Sulfonal und Trional, unter gleichzeitigen heftigen Koliken und Erbrechen.

Der Urin kann rötlich, braun, braunviolett, ja schwärzlich gefärbt sein. Manchmal kann es auch ohne jede bekannte Ursache unter Schüttelfrost, Fieber, Erbrechen und schweren nervösen und Darmerscheinungen zu Hämatoporphyrinurie kommen.

Spektroskopischer Nachweis des Hämatoporphyrins.

Koche 100 ccm Urin + 20 ccm einer 10% Lösung von Natr. carbon., filtriere, wasche wiederholt den Filterrückstand mit Wasser, dann mit Alkohol und löse mit etwa 5 ccm Salzsäure-Alkohol. Die entstehende rötlich violette, saure H.-Lösung zeigt 2 Absorptionsstreifen, 1 in Gelb, 1 in Grün.

Bei Zusatz von Ammoniak entstehen die 4 Streifen des alkalischen H. in Rot, Gelb, Grün, Azur. Vgl. Taf. VII.

Betr. Melanurie, Alkaptonurie, Indikanurie vgl. die Lehrbücher der med. Diagnostik. Anhangsweise sei hier noch kurz die nach anaphylaktischen Schocks zuweilen entstehende Andeutung von Hämolyse erwähnt.

Komplikationen bei Schwarzwasserfieber.

Bei den durch Schw. geschwächten Organen können natürlich sekundär eine ganze Anzahl von Erkrankungen auftreten. Erwähnt sei, daß E. T. WRIGHT (1918) einmal bei einem Schw.-Kranken am Ende des Anfalles im Urin auch ziemlich viele Flagellaten fand (*Prowazekia asiatica?*). Ähnliche Mitteilungen sind meines Wissens nicht wieder erfolgt.

N. Prognose des Schwarzwasserfiebers.

Dieselbe hängt außer von Rasse, Geschlecht, Alter, Beschäftigung, Länge des Aufenthaltes in einer Schw.-Gegend ab von dem früheren und jetzigen Kräftezustande des Patienten, besonders des Herzens, der Beschaffenheit des Blutes (ob schon vorher anämisch), Regenerationsfähigkeit der hämopoetischen Organe und dem etwaigen Zustandekommen einer Nierenverstopfung. Ungünstig wird die Prognose auch, wenn es sich gleichzeitig um Nephritis handelt, und seelische oder körperliche Erschütterungen vorliegen. Ferner sahen wir schon, daß, wenn der Urin teerfarbene Beschaffenheit gewinnt, es besonders leicht zu Anurie zu kommen scheint. Überhaupt ist jede Urinverminderung zu beachten, da diese prognostisch weit wichtiger ist als die stärkste Temperatursteigerung.

Ich habe stets betont, daß Fälle mit Polyurie im allgemeinen eine günstige Prognose ergeben. Vgl. auch PARSONS & FORBES (l. c.). Indes trat, wie schon früher erwähnt, in den von mir als autolytisch bezeichneten Fällen trotz Polyurie immer der Exitus ein.

Nachzuprüfen wäre noch meine immer wiederholte Erfahrung, wonach schlaffe, weiche Naturen im allgemeinen zweifellos eine schlechtere Prognose boten als energische.

Ungünstiger wird die Prognose natürlich auch noch, wenn es sich

um Komplikationen mit anderen Krankheiten, wie z. B. Dysenterie und Ankylostomiasis, nach PROUT auch mit Alkoholismus und Syphilis handelt.

Ob bei einer durch Schw. geschädigten Leber eine prognostische Funktionsprüfung mittels intravenöser Phlorrhizininjektion im Sinne B. MENDELS (1923) angebracht ist, bezweifle ich.

Statistisches über Mortalität usw. (Vgl. auch S. 484.)

PARROT sah in Algier bei 29 Fällen eine Mortalität von 49 %, BIANCHI am Kongo eine solche von nicht weniger als 40 % (Verlauf stets sehr schwer). MENSE hatte dort keinen Todesfall unter 22 Erkrankungen, GOEBEL (1920) im Katanga-Gebiet (belg. Kongo) unter 39 Fällen 25 % Mortalität, MACMILLAN (1922) in Uganda bei 83 Fällen 14 Todesfälle (7 durch Anurie). Ich selber hatte in Kamerun bis zum Jahre 1906 eine Mortalität von 15 %. Berücksichtige ich unter allen meinen Fällen nur 75 schwere, meist sehr schwere, die im Krankenhause behandelt wurden, war der Verlust = 20 %. COSTE (Algier) verlor 44 %, CARDAMATIS (Griechenland) 6,05 %, SCHELLONG (Neuguinea) verlor 3 von 7 Fällen, MACEY 50 %, MURATTE und MICHEL, erwähnt nach F. PLEHN, 30—50 %, FABRE (1920) in Tonking 33 %.

Die Mortalität unter den an Schw. Erkrankten in Formosa betrug 10—25 %. DEADERICK (U. S.) hatte unter 34 Fällen 10 Todesfälle, WOLDERT bei 24 Fällen 8 %, DEEKS und JAMES 15,5 %. Vgl. auch die Statistiken in den früheren Kapiteln.

Bei der Statistik über Schw. gerade in tropischen Gegenden dürfen wir nicht vergessen, daß jedesmal bei Neuerschließung einer tropischen Landschaft und bei Zuströmen einer größeren Volksmenge von Europäern auch die Zahl der Schw. zunächst steigen wird. Bei alleiniger Berücksichtigung der absoluten Zahl könnte man also zu ganz falschen Resultaten und Voraussetzungen kommen.

Überhaupt sind die Mortalitätsziffern je nach den einzelnen Gegenden, der Behandlungsart und den einzelnen Jahren sehr verschieden. YOFÉ erhebt daher mit Recht die Forderung, nur die statistischen Resultate eines großen, jahrelang in derselben Gegend beobachteten Materials zu berücksichtigen.

Einiges Statistisches über Schw. im Weltkriege.

SEYFARTH (1918) hatte in SO.-Bulgarien eine Mortalität von 30—50 %, PHEAR (1920) in Mazedonien bei englischen Truppen unter 136 Fällen eine solche von 26,5 %, ARMAND DELILLE, PAISSEAU und LEMAIRE ebendort bei französischen Truppen 30 %, TAUTE in D.-O.-Afrika bei deutschen Truppen einen Anteil des Schw. von 64,2 % an der Gesamtmortalität.

In allen diesen Fällen handelt es sich aber auch um ungeheure voraufgegangene Strapazen. Vgl. auch die früheren Mitteilungen von GASKELL, PARSONS und FORBES (l. c.). Ich selber sah bei deutschen Truppen in Syrien und Palästina trotz eines überreichlichen M.-Materials nur 2 leichtere Fälle von Schw., bei türkischen Truppen im ganzen nur 3, ohne allerdings damit eine richtige Gesamtzahl fixieren zu wollen.

O. Therapie des Schwarzwasserfiebers.

Gerade diese stellt der Kunst des Arztes oft die schwersten Aufgaben, dies um so mehr, da wir ja über das innerste Wesen der Schw.-Hämolyse leider noch nicht völlige Gewißheit haben.

In bezug auf Einzelheiten verweise ich auf das Kapitel „Therapie der Malaria". Wir haben zunächst symptomatisch zu verfahren und

1. die Herzkraft und überhaupt den Kräftezustand des Patienten zu erhalten,
2. die weitere Hämolyse zu verhindern zu suchen und jedenfalls das Agens auszuschalten, das die Hämolyse **direkt** oder **indirekt** unterhält, d. h. also die M., das Ch. oder ähnliche Umstände,

3. die Funktion der Leber aus den früher erwähnten Gründen zu erhalten,
4. Nierenverstopfung möglichst zu verhüten bzw. zu beseitigen.

Symptomatische Behandlung.

Der Kranke kommt sofort ins Bett und wird mit wollenen Decken zugedeckt. Bei starkem Schüttelfrost Wärmflaschen ins Bett oder Anwendung des QUINCKEschen Schwitzapparates. Bei starken Kopfschmerzen lege man Eisblase auf den Kopf und vermeide nach Möglichkeit Phenazetin oder Antipyrin, da diese unter Umständen hämolytisch wirken könnten. Gegen das starke Erbrechen gibt man **Chloroformmischung,** nicht Jodtinktur. Vgl. S. 379.

Wird die Mischung ausnahmsweise nicht vertragen, gebe man Eisstückchen zu schlucken, ferner Kataplasmen von warmen Semen sinapis bzw. Charta sinapisata auf die Magengrube. Auch Cocain 0,1 : Aqua 50,0, 3mal täglich 1 Teelöffel, kann man gegen das Erbrechen geben. Man sei aber damit recht vorsichtig. BERTRAND empfiehlt gegen das Erbrechen Laudanum.

Ich empfehle Chloroformmischung noch lieber als Veronal gegen Erbrechen, Veronal aber per Klysma, wenn der Widerwille gegen Chloroform zu groß ist; dann besser in Verbindung mit Morphium bzw. Heroin, Codein oder Dionin.

Sehr zu empfehlen ist nach MENSES Vorgang, daß man nicht aus Gefäßen sondern mit dem Saugrohr im Liegen oder mit Schnabeltassen die flüssige Nahrung oder die Getränke aufsaugen läßt. Die Neigung zum Erbrechen wird dadurch geringer als bei dem komplizierten Akte des Trinkens aus einem Glase in aufgestützter Haltung. In Fällen mit unstillbarem Erbrechen habe ich, wenn die Urinsekretion und der sonstige Kräftezustand gut waren, aber nur dann, und wenn es sich um nicht ängstliche Personen handelte, Magenspülung mit warmer Lösung von Natr. chlorat., Natr. carbonic., Magnesium sulfuricum āā 10/1000 gemacht.

Sehr reichliches müheloses Trinken von warmem Tee durch einen Schlauch vermag nach MENSE die Magenausspülung manchmal zu ersetzen, indem der Tee durch schmerzloses Erbrechen wieder entleert wird.

Gegen die starke Unruhe und trüben Stimmungen sowie Schmerzen in den Nierengegenden (infolge Hyperämie) empfehle ich dringend Morphium- bzw. Eukodal- oder Pantoponinjektionen zu 0,02 gleich subkutan. Man verschafft dadurch dem Kranken die so dringend nötige Ruhe und vor allem Euphorie, beeinflußt auch etwas das Erbrechen und dadurch auch günstig die Diurese.

Sind die Nierenschmerzen wie in einigen Fällen so stark, daß Morphium nur augenblickliche Linderung bringt, sind trockene Schröpfköpfe auf die Nierengegend zu empfehlen und heiße verlängerte Bäder, um damit Blutentlastung der inneren Organe zu erzielen.

Im übrigen sei man vorsichtig mit heißen Bädern, da man dabei den Körper bewegt, was nach Möglichkeit zu vermeiden ist, und beschränke sich lieber auf Einwicklungen in heiße Decken bzw. vorsichtigt angewandte Heißluftbäder.

Außerdem gebe man bei jedem Nachlassen des Pulses die üblichen Herzmittel, bei augenblicklicher Herzschwäche intramuskulär oder intravenös, um den arteriellen Druck auf die Nieren nicht sinken zu lassen. **Auch ohne Stuhlverhaltung gebe man hohe Einläufe mit warmer, abgekochter physiologischer Kochsalzlösung,** die äußerst wohltuend wirken, außerdem zur Entlastung der Leber Apenta oder Karlsbader Salz oder nach BERTRAND und MENSE Podophyllin. Diese Entlastung der Leber ist aus den schon früher erwähnten Gründen eine der ersten Bedingungen für jede Therapie.

Bei Atemnot infolge der Sauerstoffverarmung des Blutes gebe man Sauerstoffinhalationen.

Betreffs Entleerung der Blase bei Benommenen vgl. unter M.-Therapie. Nebenher geht die genaueste tägliche Überwachung des Blutes (Hb- und etwa Pa.-Gehalt, Zahl und Resistenz der r. Bl., Gerinnungsfähigkeit), sowie des Urins. Der Urin ist zu sammeln und die 24stündige Menge festzustellen.

Der Aderlaß, den Rotschuh neben den zu erwähnenden Kochsalzinfusionen empfiehlt, dürfte nur noch bei Anurie (vgl. weiter unten) ev. in Frage kommen.

Vor allem ist die fast ständige Anwesenheit des Arztes und die liebevollste Pflege nötig.

Während der akuten Hämolyse soll man von der Ernährung mit künstlichen Eiweißpräparaten, Fleischextrakten usw. absehen, um die Überlastung der Leber und Nieren durch stickstoffhaltige Substanzen nicht noch zu steigern. Bei sehr geschwächten Kranken und bei chronischem Verlauf wird man von der künstlichen Ernährung mit Tropfklystieren nicht ganz abgehen können. Bei Blutungen versuche man Clauden-Tabletten (5—6mal tgl. 2—3 Tabl. per os), nach M. Mayer auch Koagulen.

Bluttransfusionen.

Handelt es sich um akut fortschreitenden Blutzerfall, ohne Anurie, rate ich bei Indicatio vitalis dringend, den Versuch zu machen, das arterielle Blut eines gesunden Menschen, der sich zu diesem Akt der Menschenliebe hergibt, durch dessen Herzkraft **direkt** mittels einer sterilen Kanüle in die geöffnete Vene des Kranken zu treiben.

Während des Weltkrieges hatte Murath dieses Verfahren bei chirurgischer Verblutungsgefahr bereits mit Erfolg angewandt.

Bedingung ist natürlich, daß der Blutspender und Blutempfänger derselben Blutgruppe angehören, und daß jedenfalls das Serum des Spenders keine Agglutination der r. Bl. des Empfängers hervorruft. Vgl. weiter unten S. 564.

Beförderung der Diurese.

Vor allem sorge man für möglichst anhaltende Durchspülung der Nieren durch reichlichste Getränkezufuhr, unter strenger Meidung aller Alkoholika. Man reiche daher größte Menge heißen oder kalten Tees bzw. Sauerbrunnen, Zitronen- oder Limonenlimonade, nicht oder nur wenig gesüßt, bzw. Reiswasser. Nur warme oder gar laue Getränke werden nach meinen Erfahrungen meist nicht gern genommen, auch nicht Milch, die von Cardamatis empfohlen wird. Der Geschmack der Kranken ist dabei entscheidend. Ich empfehle **dringend** außerdem die stark gekühlte, harntreibende Mischung von

Kali carbonic. } āā 10,0 + Natr. chlorat. } āā 20/1000,
Natr. carbonic. } Magnes. sulfur. }

alle Stunden 1 Weinglas.

Der Durst der Kranken steigt dadurch meist außerordentlich, und wir haben die Hoffnung, das Blutserum dadurch salzreicher zu machen, die Neigung zur Hämolyse also zu verringern, während wir gleichzeitig auch den verminderten Alkaligehalt des Blutes dadurch zu steigern suchen. (Vgl. auch Burkitt.)

Es wäre noch zu erforschen, ob dadurch auch der Komplementgehalt des Blutes bei Schw. vermindert werden könnte, wodurch der hypothetische hämolytische Ambozeptor unwirksam werden müßte.

FRIEDBERGER und HARTSCH (KOLLE-WASSERMANN 2. Aufl. B. II S. 1026) fanden nämlich nach intravenöser Injektion stark hypertonischer Salzlösungen bei Tieren eine Verminderung des Komplementgehaltes des Blutes. Leider konnte DE RAADT diesen Befund beim Menschen bisher nicht bestätigen. In einem der drei Versuche trat sogar eine Steigerung des Komplementgehalts ein. Immerhin wären die Versuche zu erneuern. Auch Na_2SO_4 wurde als Diuretikum empfohlen.

Dextroselösung und einige andere Mittel.

Diese erhöht bei genügender Konzentration ebenfalls den osmotischen Druck des Blutes und bewirkt eine Aufnahme von Wasser aus den Gewebsspalten in das Blut. Vgl. betr. aller dieser Mittel auch die Lehrbücher der Physiologie.

SOREL nahm an, daß Zuckerlösungen außerdem auf das Herz und das Nervensystem wirkten, in dem Sinne, daß die Toxine unschädlich gemacht würden (Beweis?) und spritzte subkutan in einem Falle bei einer erst unvollständigen, dann fast völligen Anurie, 300 ccm einer isotonischen Laktoselösung (92,5 auf 1000), ein, 12 h später 250 ccm, nach weiteren 12 h 350 ccm, bei gleichzeitiger Verabfolgung eines Liters als Klystier. Schnelle Genesung und Herstellung der Urinausscheidung. Auch in 5 anderen Fällen soll angeblich ausgezeichneter Erfolg eingetreten sein. Man soll an 3 aufeinanderfolgenden Tagen subkutane Einspritzungen von 250 ccm morgens geben, gefolgt von 700—800 ccm per rectum abends. Vgl. auch Behandlung der Anurie.

MATTHEW, CAMBON und BLAIR empfehlen auf Grund des Umstandes, daß die Eingeborenen im Sudan regelmäßig Pottasche verzehren und Kali zum Aufbau der r. Bl. nötig ist, Kalisalze (und Sonnenlicht).

Bei dem geringsten Nachlassen der Diurese kann man Diuretika versuchen, meines Erachtens am besten noch das alte Liqu. Kalii acet., Tinct. Scillae āā 10,0/200,0 2stündlich 1 Eßlöffel, wegen des schlechten Geschmacks auch eisgekühlt.

Wir tragen dadurch auch noch etwas zur Verminderung der Alkaliverarmung des Körpers bei.

Als harntreibende Mittel Diuretika kämen außer Digitalis-Präparaten höchstens noch in Frage Diuretin, Euphyllin, Theazylon und Koffein. KÜLZ widerrät sogar dringend dem Gebrauch derselben.

Flüssiger Extrakt der Wurzel von *Cecropia peltata* oder *palmata*, einem in den amerikanischen Tropen häufig vorkommenden Baum, soll nach DA MATTA in Dosen von 10—25 g die Diurese auf das 4fache steigern und ganz unschädlich sein, überhaupt unter Schwinden der Albuminurie den Reizungszustand der Nieren verringern. DA MATTA gab aber gleichzeitig auch Kochsalz, Kalomel, Milch und Kalziumchlorid (siehe unten).

Natr. salicylicum wurde ebenfalls empfohlen, ebenso von CLOUGH und MENSE auch Pilocarpin. Ich möchte aber wegen des letzteren doch dringend Vorsicht empfehlen, besonders bei Gefahr des Koma.

Versuch der Verhinderung weiterer Hämolyse.

a) Kochsalzinfusionen (0,9 %).

Auf Grund der günstigen Erfahrungen, die man mit Infusionen physiologischer Kochsalzlösung bei Cholera erzielte, empfahlen ZIEMANN, später GOUZIEN und andere dieselben auch bei Schw.-Hämolyse, neuerdings noch GRALL wieder während des Feldzuges in Mazedonien. Asepsis natürlich notwendig.

GOUZIEN gibt 100 % Heilungen an!

Man spritzt in schweren Fällen, entweder gleich im Beginn des Anfalls, unter allen Umständen aber bei einer Verringerung der Harnmenge unter 600 ccm in 24 h, 1000 ccm des künstlichen Serums ein. Man wählt als Einstichstelle die Fossae infraclaviculares und die Gegenden an der Außenseite der Ober- und Unterschenkel.

Länger als 2 Tage wird das sehr schmerzhafte Verfahren nicht ausgehalten. Andererseits fand ich es in 6 Fällen von eingetretener Nierenverstopfung völlig wirkungslos, da die Harnkanälchen dann schon fest verstopft waren. Man würde in solchen Fällen also den Kranken nur quälen.

Ein gelegentliches Zurück- und Vorwärtsschieben der Kanüle erleichtert sehr das Einströmen größerer Flüssigkeitsmengen. Vorsichtiges, leichtes Massieren während der Infusion befördert weiter die Verteilung. Mehr als 200 ccm sollten an einer Stelle nicht einverleibt werden.

Bei Leuten, deren Schw. schon früher relativ günstig verlief, wird man auf jeden Fall versuchen können, ohne dieses heroische Mittel auszukommen, welches den meist schon sehr nervösen Kranken starke Schmerzen bereitet.

Von derselben Wirkung und viel schonender fand ich später die hohen Darmeingießungen mit 0,9% physiologischer Kochsalzlösung. Man muß dann den After etwa 20 Minuten durch Wattebausch verschließen, um die Resorption zu ermöglichen.
Noch sicherer ist natürlich die intravenöse NaCl-Infusion.

Auf Grund unserer neueren Erfahrungen über die meist durchaus nicht verminderte Resistenz der r. Bl. bei Schw. werden wir wohl die Wirksamkeit der NaCl-Infusionen nicht durch Verbesserung der Isotonie erklären können.

Zur theoretischen Begründung der NaCl-Infusionen führt KÜLZ an, daß durch dieselben das Medium, in dem das als Katalysator wirkende Ch. sich findet, geändert würde, wodurch auch die Katalyse aufhören müßte.
Eine experimentelle Begründung der obigen Annahme war aber bisher noch nicht möglich.

Vgl. auch die schon längst bekannten günstigen Wirkungen der NaCl-Infusionen bei den anderen Formen der Hämolyse und der Verhütung des anaphylaktischen Schocks.

b) Kalziumchlorid ($CaCl_2$) und $HgCl_2$.

VINCENT, der mit DOPTER die antihämolytische Wirkung des $CaCl_2$ untersuchte, gibt an, daß es in vitro schon in einer Konzentration von 1:5000 gegen blutlösende Mittel schützt und empfahl es per os zu nehmen, 4—6 g oder 1—2 g in 100—200 physiologischer NaCl-Lösung subkutan.

CARDAMATIS gab $CaCl_2$ in Dosen von 5—6 g pro die bis 2—3 Tage nach Verschwinden des Fiebers und kombinierte das mit Infusionen bzw. Klystieren von Kochsalzlösung. BILLET, BURKITT, RÖMER und FOUSTANOS hatten ebenfalls günstigen Erfolg, ebenso NEILSON und TERRY (Arch. of International Medicine 1910 Vol. I S. 577) nach 8tägiger Anwendung bei paroxysmaler Hämoglobinurie. DEADERICK hatte aber trotz seiner Anwendung in 4 Fällen 2 Abgänge durch den Tod.

PARISOT und HEULLY konnten zwar den Beginn der Hämolyse durch Zusatz einer Kalziumchloridlösung in vitro nicht hemmen, wohl aber eine Verzögerung der Hämolyse herbeiführen. In vivo zeigte es aber in 2 Fällen von hämolytischem Ikterus keinen Erfolg. Vgl. auch JOB (1917).

Verfasser konnte in Fällen, wo nicht von vornherein eine Neigung zur Spontanheilung vorhanden war, keinen Erfolg erblicken.

LOPEZ (1918) empfahl gegen Hämolyse eine intravenöse Injektion von NaCl 20 g, Kalziumchlorid 8 g, in 1000 ccm destilliertem Wasser, alle 4—6 h, gefolgt von einer intramuskulären oder subkutanen Injektion von 10 ccm einer 40%igen Urotropinlösung. Weitere Erfahrungen fehlen.

HEARSEY's Mischung. Eine von STERNBERG gegen Gelbfieber empfohlene Mischung, bestehend aus $HgCl_2$, Na_2CO_3 und H_2O, wurde von HEARSEY und HARDY auch gegen Schw. empfohlen. Indes ist hiermit große Vorsicht geboten, da, wie W. FISCHER sah, nach Hg Intoxikation eintreten kann. Vgl. meine frühere Warnung zur Vorsicht bei Kalomel.

c) Intravenöse Injektionen von Dinatriumphosphat.

Matko (1918), der wie schon erwähnt, Schw. als Störung des Phosphatstoffwechsels auffaßte, hat in 2 Fällen von Schw. im Anfall einige 100 ccm einer Lösung von 2,5 % Dinatriumphosphat + NaCl 0,85 % zu gleichen Teilen eingespritzt, worauf der Urin schnell wieder normal wurde, was sich beim 2. und 3. Anfall wiederholte. Wir dürfen aber nicht vergessen, daß es auch intermittierende Hämoglobinurien gibt, die sehr wohl ohne jedes Heilmittel abheilen können.

Auch Beck (1922) will mit der von Matko empfohlenen Therapie 5 Fälle geheilt haben. Er erwähnt auch 10 nach Matko erfolgreich behandelte Fälle K. Müllern's, von denen nur ein moribund eingelieferter starb.

Rusznyak (1919), der anfangs keine zufriedenstellenden Erfolge mit Matko's Therapie (in 2 Fällen) gehabt hatte, beobachtete in einem 3. Fall ebenfalls Erfolg, ebenso Loewenhardt (1918).

Auch Joerdens (1919) empfahl auf Grund 1 Falles Nachprüfung. Seitdem sind m. W. noch keine neuen Bestätigungen erfolgt.

d) Cholesterin

sollte nach Grimm, wenn es in genügender Menge im Serum angesammelt ist, die anätzende Wirkung von Blutgiften wie der Hämolysine auf die (hauptsächlich aus Cholesterin bestehende) lipoide Hülle der r. Bl. verhüten. Er empfahl es daher bei Schw. in Dosen von etwa 1 g 3mal täglich, am besten in Milch.

Wir gehen aus theoretischem Interesse etwas näher darauf ein.

Schon früher hatte Hansom entdeckt, daß Cholesterin die hämolysierende Wirkung des Saponins hemmen kann. Nach Windaus beruht das auf einem chemischen Additionsvorgange zwischen Saponin und Cholesterin; jedoch scheint ein solches Verhalten nicht allen Saponinen eigen zu sein, sondern nur wenigen stark hämolysierenden, dem Digotonin und dem Zyklamin (Merck) und in gewissem Grade dem Solanin, ferner dem Dioszin. Boidin und Flandin sahen Ähnliches bei Mischung von r. Bl.-Aufschwemmungen, Cholesterin und Saponin. Auch die Alkoholhämolyse konnte, wie Schultz gezeigt hat, scheinbar durch Cholesterin deutlich gehemmt werden, während Lezithin und Natr. olein. Hämolyse verstärkend wirkten. Vielleicht, daß infolgedessen alle Nahrungsmittel, welche die letzteren beiden Substanzen enthalten, bei hämolytischer Diathese am besten ausgeschaltet werden.

Külz gab es in 2 schweren Fällen in Kamerun mit Vorteil (gelöst in Öl und mit Milch vermischt). Seiffert gab an, in 5 von 6 Fällen dadurch Heilung erzielt zu haben, Schäfer in 1 von 2 Fällen (der andere starb an Anurie). Indessen handelte es sich in mehreren der eben erwähnten günstig verlaufenden **Fälle zwar um schwere Hämoglobinurie, aber mit positivem Pa.-Befunde. Wir wissen aber, daß die eigentliche M.-Hämaglobinurie in der Mehrzahl der Fälle spontan zu heilen pflegt, wenn keine Anurie hinzutritt,** indem fast immer spätestens am 3. Tage die Pa. aus dem Blute verschwinden. Für die Wirksamkeit der Cholesterin-Therapie beweisend sind nur solche Fälle von autolytischer (zyklischer) Hämoglobinurie, bei denen immer erneut Hämolyse auftritt (unter Umständen auch ohne Hämoglobinurie), ohne daß Pa. nachweisbar sind. In einem solchen meiner Fälle hat aber das Cholesterin, trotzdem ich den Vorschriften Grimm's durchaus entsprach, völlig versagt, ebenso in 5 anderen schweren Fällen der gewöhnlichen Form. Nocht und Werner sahen ebenfalls keinen Erfolg davon, auch nicht Pribram bei perniziöser Anämie. Nach den Ausführungen von Kritschewsky und Muratoffa (l. c.) würde meine frühere Skepsis durchaus begründet sein. Dagegen scheint es in der Tat bei paroxysmaler Hämoglobinurie, die sich aber durch den Nachweis der Hämolysine vom Schw. schon ätiologisch unterscheidet, zu helfen. Vgl. Pringsheim.

Lezithin versuchte ich zu derselben Zeit wie Grimm das Cholesterin und aus ähnlichen theoretischen Erwägungen heraus, aber ohne jeden Erfolg. Es wäre nach den jetzigen Kenntnissen (S. 521) direkt kontraindiziert.

Wittes Pepton, eingespritzt in 5%iger Lösung und empfohlen bei paroxysmaler Hämoglobinurie ist bei Schw. meines Wissens bisher noch nicht versucht worden. Es soll nach Busson und Takahashi das Komplement vermindern können. Vgl. auch Kolle-Wassermann 2. Aufl. B. II S. 1026. Nach Nolf soll bei paroxysmaler Hämoglobinurie auch subkutane Anwendung von Propepton bessernd gewirkt haben.

e) Serumbehandlung.

DEADERICK regt zu Versuchen mit antihämolytischen Seren an. BOYE wandte ein derartiges Serum in Gestalt des Antivenin von CALMETTE in Franz. Indo-China an, nachdem dasselbe schon in vitro antihämolytische Wirkung gezeigt hatte. Dosierung 10 ccm intravenös und dieselbe Menge subkutan, wonach angeblich auffallend schnelle Besserung entstand. Es trat angeblich auch erhöhte Resistenz der r. Bl. ein. Indes war das Verhalten der r. Bl. vor dem Anfall nicht geprüft worden. Natürlich kann man aus einem einzigen derartigen Fall keine Schlüsse ziehen.

Die Gebr. SERGENT wandten in einem Falle auch Diphtherieserum mit Erfolg an, ebenso PETIT (nach FABRE [1920]).

Eigenserum wollen WIDAL, ABRAMI und BRISSAUD bei paroxysmaler Hämoglobinurie nach wiederholten intravenösen Injektionen (um antianaphylaktisch zu wirken) angeblich mit gutem Erfolge erprobt haben, PETIT nach FABRE (1920) 2mal auch bei Schw., ebenso GLAESSNER und PICK, sowie TEJERA nach FABRE (1920), wiederholte subkutane Injektionen von Pferdeserum (vgl. CIVALLERI). Derartige Versuche mit Pferdeserum bei Schw.-Kranken dürften nur mit größter Vorsicht stattfinden und zunächst nur bei leichten Anfällen kräftiger Personen.

Es sind das Protoplasmaaktivierungen im Sinne WEICHHARDT's, die besser durch Bluttransfusionen (siehe unten) zu ersetzen sind.

f) Etwaige Störung des Verhältnisses zwischen dem hypothetischen hämolytischen Ambozeptor des Schw.-Kranken und dem Komplement.

Wir hatten schon früher gesehen, daß DE RAADT und andere Autoren das Schw. auffaßten als bedingt durch das Zusammenklingen zwischen hämolytischem Ambozeptor und einem ausreichenden Vorrat an Komplement.

Da nun DE RAADT glaubt, daß Ch. und alle anderen Gelegenheitsursachen des Schw. (z. B. Abkühlung, Überanstrengung, Traumen usw.) bei Disponierten eine Steigerung des Komplementgehalts des Blutes bedingen, und da er in der Tat bei 8 von 15 chronisch m.-infizierten Javanen nach Ch. eine z. T. sehr erhebliche Steigerung des Komplementgehalts (in 1 Falle um 300%) sah, rät er, überhaupt eine Komplementverminderung bei Schw.-Neigung zu erstreben. Die hämolytischen Ambozeptoren könne man ja bei Schw.-Neigung nicht beseitigen. Man müßte sich also schon an das Komplement halten.

Dies erstrebt er theoretisch

1. entweder durch Einführung in die Blutbahn von einem auf menschliche Komplemente passenden Gemisch von Antigenen und Antikörpern (Ambozeptoren),

2. oder durch Einführung in die Blutbahn von auf menschliches Präzipitinogen passenden Präzipitinen, bei welcher Verbindung nach V. PFEIFFER und MORESCHI[1]) im Tierexperiment das Komplement fixiert und also unwirksam gemacht wird.

Weiter scheint dieser Gedankengang nicht verfolgt zu sein.

Ganz unsichere Mittel. (Nur des literarischen Interesses halber erwähnt.)

Hg-Cyanid in Dosen von 0,05 endovenös, nach Bedarf nach je etwa 20 h 1—2mal wiederholt, erprobte MUÑOZ (1920) in 5 Fällen mit angeblich glänzendem Erfolge. Eine solche kleine Statistik beweist gar nichts. Theoretische Begründung fehlt außerdem.

Methylenblau, 3mal tägl. 0,25 empfahl CRICKLOW (1920) und CARDAMATIS (Rot + Blau-Farbensymphonie im Urin!!). Vgl. S. 372 u. S. 502.

Natr. bicarbonicum, ev. in Verbindung mit Glukose per os, WRIGHT (1917), da er Schw. auf Acidosis zurückführt (??).

Ecain, (vgl. S. 373), soll nach KIRSCHSTEIN auch bei Schw. wirksam sein. (??)

Tee von *Folia combreti* Raimbaulti oder Kinkelibah-Tee (von einem in Westafrika heimischen Strauche aus der Familie der Kombretazeen), von den Eingeborenen gegen Schw. angewandt, von Pater RAIMBAULT empfohlen in Form einer Abkochung von 50 g Folia auf ¾ Liter

---

[1]) Zitiert nach KÖHLER, Die Serumforschungen der Neuzeit. Zeitschrift f. ärztl. Fortbildung 1907, Nr. 12, S. 364.

Wasser. DAMMERMANN gab es als Abkochung von 24,0 auf 1500,0 im Laufe des Tages, als Ersatz des Ch. bei Schw., das nach Ch. entstanden war. Verfasser sah hiervon nicht den geringsten Erfolg.

Tinctura Calajae (aus Ostafrika), wurde ebenfalls ohne Erfolg erprobt.

Aphloia madagaskarensis und *theoeformis* (Voa-fotsy-Tee), soll nach RIGAUD als Abkochung von 30 g der halbtrockenen Blätter auf 1 Liter Wasser günstig wirken. Anfangs soll man innerhalb 24 h 2 Liter der Abkochung nehmen.

FONTOYNONT empfiehlt besonders den Voa-fotsy-Tee. Der betreffende Strauch ist in Madagaskar weit verbreitet. Auch der Tee von der Ahonnandèné-Pflanze soll wirksam sein.

Cassia beareana-Tee soll nach PROUT nur durch die Zufuhr der vielen Flüssigkeiten wirken.

Opium sollte nach TOMASELLI die Hämolyse günstig beeinflussen. Beweis fehlt.

Polygonum hydropiper. KRAWKOFF sah nach 30—40 Tropfen des Extraktes, 3mal täglich, bei inneren Blutungen gute Erfolge. Über Resultate bei Schw. wurde bisher nichts bekannt.

Bekämpfung der Schwarzwasserfieber auslösenden Ursachen.

Durch Chininbehandlung.

wenn gleichzeitig Malaria + Schw. vorhanden ist.

In diesem Falle werden wir uns zunächst abwartend verhalten und überhaupt kein Ch. geben, ganz besonders, wenn das Ch. den Anfall ausgelöst hat, um nicht etwa neue Hämolyse zu bedingen.

Wir sahen ja, daß in der großen Mehrzahl der Fälle die M.-Pa. infolge der Hämolyse schnell von selbst verschwinden.

Angenommen nun, die M.-Pa. verschwinden **nicht.**

A. PLEHN empfiehlt in solchen Fällen, Chinin gleich in therapeutischen Dosen zu geben, also 0,5—1,0 g, um nicht erst das weitere Fortschreiten der M.-Anämie abzuwarten und geht schon nach der 3. therapeutischen Ch.-Dosis zu einer Prophylaxe, alle 5 Tage 0,5 g Ch., über. PLEHN verhält sich also der Ch.-Gewöhnungskur bei Schw.-Kandidaten gegenüber skeptisch und meint, es sei noch die Frage, ob die betreffenden Patienten nicht auch schon von Anfang an größere Dosen Ch. vertragen hätten, da ja nicht selten unmittelbar nach einem durch Ch. ausgelösten Schw.-Anfall die toxische Ch.-Dosis gut vertragen würde. Ich habe in Übereinstimmung mit NOCHT eine ganze Reihe von Fällen gesehen, wo die Intoleranz gegen Ch. in derselben Höhe auch nach dem Anfall noch vorhanden war, und es nur durch äußerst mühselige Ch.-Nachbehandlung gelang, dieselbe zu beseitigen. Bei jedem Versuch, in solchen Fällen stärkere Ch.-Dosen zu geben, reagierten die Patienten mit einem typischen Ch.-Fieber, bedingt durch eine rudimentäre Hämolyse.

ZIEMANN empfahl daher schon von 1900 an eine Gewöhnung an das Ch., beginnend mit kleinen täglich steigenden Dosen von 0,01—0,1, bis die therapeutische Dosis von 1,0 erreicht wurde und daran eine gewöhnliche Ch.-Prophylaxe anzuschließen. Ein allgemein gültiges Schema läßt sich hier nicht geben. Es ist Aufgabe des denkenden Arztes, hier zu individualisieren.

Auch NOCHT tritt warm für die Ch.-Gewöhnungskur, beginnend mit kleinen Dosen von 0,1 g ein, unter genauer Kontrolle des Urins auf Eiweiß, Urobilin und Hb, sowie unter Kontrolle des Blutes und der Temperatur.

ZIEMANN mußte in seinem schon früher erwähnten Falle von stärkster Idiosynkrasie die Ch.-Dosen sogar stets nur um ein halbes Milligramm steigern.

Tritt Eiweiß bzw. Urobilin bei der Ch.-Steigerung ein, geht man wieder um täglich 0,1 (bzw. je nach der Ch.-Intoleranz sogar um 0,01) zurück und steigt dann vorsichtig wieder. Es ist selten, daß die Pa. noch nach dem vierten Tage nach Ausbruch des Anfalles sichtbar bleiben.

Bleibt die M. bestehen, nachdem bereits das Schw. verschwunden, wie in mehreren Fällen vom Verf. beobachtet wurde, so wartet man noch 1—2 Tage auf das spontane Verschwinden der Pa. Verschwinden dieselben nicht, beginnt man bei gutem Kräftezustande mit Ch. 0,1 und steigt wie oben angegeben.

Verschlechtert sich aber der Zustand des Patienten infolge Fortbestehens oder sogar Zunahme des Blutzerfalls (Hämoglobinurie) und Fortbestehens der M.-Infektion, so kommen wir in eine der schwierigsten Lagen, die sich der Arzt denken kann. Auf der einen Seite die M., welche wegen der fortschreitenden Anämie Ch.-Behandlung erfordert, auf der anderen das Schw., welches Ch. verbietet.

Wir müssen dann Ch. geben, beginnend mit Dosen von 0,1, und in der Weise die Dosen steigern, daß man am selben Abend 0,2, am anderen Morgen 0,3, am anderen Abend 0,4, dann weiter 0,5 g usw. gibt, bis 1,0 pro die, natürlich in verteilten Dosen, erreicht ist.

Ist das Schw. ein sehr stürmisches und spontan ohne Ch. entstanden, besteht aber die M. weiter, beginnt man gleich mit 0,5 Ch. und steigt schnell auf 1,0 intramuskulär. Man spielt dann eben „va banque".

Bei Fällen von akutestem Schw., ausgelöst durch Ch., scheinen die Pa. meist am selben Tage aus der Zirkulation zu schwinden.

Nachbehandlung. Die höchst erreichte und ohne Schaden ertragene Dosis Ch. wird mindestens noch 8 Tage hintereinander nach dem Schwinden der Pa. gegeben. Über weitere Nachbehandlung nach einer der früher erwähnten Methoden vgl. S. 347 u. 348 und Fig. 146.

Bei Fehlen von Parasiten wird man auf Grund der früheren Darlegungen überhaupt kein Chinin geben, und erst nach Beendigung der Hämolyse mit einer vorsichtigen Ch.-Gewöhnungskur beginnen, wenn es sich um ein zweifellos auf malarischer Basis entstandenes Schw. handelt und daran die gewöhnliche Ch.-Prophylaxe anschließen, am sichersten auch hier mit verteilten kleinen Dosen. Will man ganz sicher gehen, übe man die unter Diagnose der Schw.-Disposition erwähnten Maßnahmen.

BRODEN will auch in diesen Fällen von Ch. nichts wissen und selbst nach Auftreten von Pa. erst nach 24 h vorsichtig mit Ch. beginnen. Das letztere deckt sich ganz mit unseren obigen Darlegungen.

NOCHT und MAYER schieben nach jeder Ch.-Gabe einen ch.-freien Tag ein, da man sonst nicht wüßte, eine wie große Menge Ch. im Körper gewirkt habe bzw. wie hoch die Ch.-Toleranz gediehen sei. Sie geben während der Ch.-Gewöhnungskur auch kein Arsenik.

Weiteres über Chinin und Schwarzwasserfieber.

Um das hämolytisch wirkende, etwa resorbierte Ch. unschädlich zu machen, soll man nach MOOR eine Mischung von $KMnO_4$ und Hühnereiweiß einspritzen, da diese Einspritzung Alkaloide, wie Ch., Morphium, durch Oxydation zerstören könnte (??? Verf.). NOCHT hat hiervon bei Tieren keine Wirkung gesehen.

Wegen der Hämolyse auslösenden Wirkung des per os genommenen Ch. empfahl KLEINE die Anwendung des Ch. im Klysma in steigernder Dosis, falls Ch.-Indikation vorhanden war. Verf. sah davon gar keinen Vorteil. Vgl. S. 355 u. 367.

DAVID (vgl. Lit. unter Ätiologie) versuchte eine Immunisierung bei Schw.-Hämoglobinurie durch häufige subkutane Einspritzungen von 0,05 g Ch., ausgehend von der Erfahrung, daß hierbei Schw. seltener aufträte als nach Ch. per os. (Sehr einfach, daß es dann gar nicht irgendwie nennenswert zur Resorption gelangt, ebenwosenig wie bei Anwendung per klysma.)

YOFÉ empfahl, da er nach intramuskulärer Ch.-Injektion nur dreimal einen Schw.-Anfall folgen sah, bei gleichzeitiger Malaria nur intramuskuläre Injektion vorzunehmen.

Ich sah aber nach intramuskulärer Injektion ebensooft Schw. wie nach Gabe per os.

CELLI und KOHLBRÜGGE empfahlen zur Vermeidung der Hämolyse Ch. tannic., wovon KÜLZ in einem Falle auch Erfolg sah. Weitere Anwendung scheint dasselbe nicht gefunden zu haben, außer bei GRALL, der während des Weltkrieges auch es zu geben riet. Andere gaben, ohne Erfolg,

Ch. mit Ergotin. NOCHT sah trotzdem Hämolyse eintreten. CARDAMATIS gab Cinchonin mit Kalziumchlorid. Der Erfolg ist sehr zweifelhaft.

Das Einfachste und Beste ist und bleibt die oben erwähnte Chiningewöhnungskur.

Aussichten der Chinin- und der chininlosen Schwarzwasserfieberbehandlung.

Aus dem Vorhergehenden ergibt sich schon, daß alle **Statistiken über Chinin- und chininlose Behandlung schief sind, wenn nicht klar und deutlich gesagt ist, wie oft es sich gleichzeitig um aktive Malaria handelte.** Auf jeden Fall zeigt sich, daß im allgemeinen die chininlose Behandlung bessere Aussichten bietet.

So sah MINE in Formosa eine Mortalität von

	23, %	bei Chininbehandlung,	von	7 %	bei chininloser
CARDAMATIS	23,36 %	,, ,,	,,	7,5 %	,, ,,
BRODEN	58 %	,, ,,	,,	2 %	(fast ohne Chinin)
A. PLEHN	24 %	,, ,,	,,	10 %	,, ,,

Vgl. die früheren Statistiken betr. Mortalität unter Prognose.

Im übrigen empfehlen heutigentags wohl alle Autoren Chinin, wenn es sich um Schw. + M. handelt, und diese letztere nicht spontan schwindet. Vgl. auch DA COSTA, KANELLIS, SKELTON und viele andere.

Durch Arsenbehandlung (vgl. Therapie der Malaria).

Nach WERNERS Vorgang kann man bei M. + Schw. bzw. Schw.-Disposition, wenn Ch. als auslösendes Moment zu befürchten ist, Salvarsan oder noch besser Neosalvarsan versuchen.

Auch MÜHLENS (vgl. Lit. unter Therapie der M.) empfiehlt bei völligem Versagen der Blutregeneration als ultimum refugium Salvarsan- oder Arsalyttherapie etwa 0,3 intravenös, zu versuchen, nachdem er bei einem beginnenden, schweren Schüttelfrost bei einem Schw.-Kandidaten 0,5 g Neosalvarsan in 50 ccm 0,9% NaCl. intravenös mit größtem Erfolge gegeben hatte.

BURKITT behandelte ebenfalls 2 Fälle in Nairobi mit Neosalvarsan. In dem einen Falle brachte eine einzige Dosis von 0,9 g, intravenös, innerhalb von 2 h. Besserung. Indes war schon am Tage vorher vorübergehend Besserung eingetreten. Immerhin fordern diese Resultate zu weiteren Versuchen mit Neosalvarsan auf. Vgl. weiter unten unter Bluttransfusion.

Auch KRÖNCKE (1918) sah in Südbulgarien eine echte Hämoglobinuria malarica, bei der nach Aufhören der Hämoglobinurie die enorme Blutarmut plötzlich nach Neosalvarsan schwand. Auch ohne Medikation kann man zuweilen so schnelle Besserungen erleben.

Man wird von Salvarsan absehen müssen, wenn gleichzeitig mit Schw. Nephritis auftritt.

Hektin, injiziert, erwies sich nach JOYEUX in einem Fall von M., bei dem es nach Ch. zu Schw. gekommen war, gegen beide Krankheiten wirksam!

Atoxyl wird bei Intoleranz gegen Ch. und bei Neigung zu Schw. von YOFÉ monatlich 3mal in Zwischenräumen von je 3 Tagen gewissermaßen prophylaktisch gegeben, in Dosen von 0,1—0,15. (Daneben Ch. täglich 0,25—0,4 während der Fieberzeit.)

Arsenophenylglyzin erprobte SKRODZKI bei einem fast moribunden Kranken, der früher viel M. gehabt hatte, aber zurzeit keine Pa. aufwies und nach Ch. Schw. bekam. Nach 15 ccm einer 10%igen Lösung intraglutäal, nach 24h. wiederum (Patient hatte 62,5 kg Körpergewicht), hörten Fieber und Schwarzwasser auf.

Galyl wurde von WILLIAMS (1919) empfohlen.

Da Neosalvarsan sicherer und gefahrloser ist, wird man am besten bei diesem bleiben.

Kolloidales Arsen 0,34 mg, in Verbindung mit kolloidalem Eisen (Fe) 0,12 mg, Aq. dest. 2 ccm, 1 Injektion an 3 aufeinanderfolgenden Tagen, empfahl ROUX und will damit bei 28 Fällen nur 1 Todesfall (1918) erlebt haben. Ich möchte während der hämolytischen Blutkrise doch dringend vor solchen Experimenten warnen.

Behandlung der Schwarzwasserfieberanurie.

Ist es trotz der erwähnten Behandlung zur Anurie gekommen, wird man wie oben weiter symptomatisch verfahren (Erhaltung der Herzkraft, reiche Zufuhr von Getränken, Schwitzen usw.).

Gerade bei Anurie werden hohe Darmeingießungen mit physiologischer Kochsalzlösung, unter Umständen zweimal am Tage, sehr angenehm empfunden. Die auf der großen Oberfläche des Darms sich niederschlagenden Stoffe werden dadurch entfernt. Dringend zu empfehlen sind bei gutem Kräftezustand gerade in diesem Falle Schwitzbäder, bzw. heiße Packungen, um blutentlastend auf die Nieren zu wirken.

Werden am Tage wenigstens noch 100—150 ccm Urin entleert, darf man die Hoffnung auf Genesung nie ganz aufgeben.

Operative Behandlung.

Wegen der fast absolut ungünstigen Prognose bei vollständiger Anurie, die 24h. dauerte, griff ich auf eine Anregung WERNERS zurück, durch Nephrotomie die Anurie operativ zu beseitigen. Meines Wissens war das bisher noch nicht geschehen. Bekanntlich hatten schon früher EDEBOHLS sowie LEHMANN die Dekapsulation bei Anurie vorgeschlagen.

Eine junge Lehrerin mit zweitem Schw. bekam völlige Anurie. Während der ersten 2 Tage ungemein heftige Nierenschmerzen. Am Abend des 3. Tages Operation bei befriedigendem Kräftezustande der Patientin. Lumbalschnitt am lateralen Rande des rechten M. sacrolumbal. Spaltung der Nierenkapsel und Abtragen derselben bis zum Hilus und Nephrotomie durch die Konvexität der Nieren. Operation gut überstanden. Es entleerten sich danach etwa 200 ccm trüben, gelbbraunen, sehr eiweißhaltigen Urins. In den 2 folgenden Tagen wieder völlige Anurie. Exitus. Bei Sektion Verstopfung der Harnkanälchen. Wunde war aseptisch geblieben.

In einem 2. Falle, wo ich ebenfalls zur Nephrotomie schreiten wollte, kam es vorzeitig zum Exitus durch Herzkollaps, und es fand sich Hufeisenniere bei der Sektion, was immerhin nicht gerade zu weiteren operativen Versuchen ermunterte.

Nach dem Verfasser haben noch STANNUS, KRÜGER, KÜLZ und WALDOW die Operation versucht, in allen Fällen ebenfalls mit tödlichem Ausgange.

STANNUS versuchte die Nephrotomie an einer Niere nach 48h. Bestehens der Anurie. Schnitt von Pol zu Pol durch $^2/_3$ des Organs. Kräftezustand des Operierten befriedigend. Während der nächsten 3½ Tage geringe Entleerung einer urinähnlichen Flüssigkeit. Trotzdem Exitus. STANNUS glaubt, daß frühere Operation vielleicht wirksam gewesen wäre.

KÜLZ machte in einem Falle von 3½ Tage dauernder Anurie eine einseitige Nephrotomie. Niere stark hyperämisch, brüchig und morsch. Blut bereits stark anämisch und ikterisch. Das bis dahin unstillbare Erbrechen hörte zwar nach der Operation auf, auch wurden 3 h. später 30 ccm Blut aus der Blase entleert und der Verband war 8 h. später stark von blutig-ikterischem Urin durchnäßt, trotzdem Exitus. KÜLZ meint, daß vielleicht die doppelseitige Nephrotomie mehr zu empfehlen sei, weil sonst die zweite Niere noch weiter einen anurischen Reizzustand auf die nephrotomierte Niere ausüben könnte. Wir haben diese Annahme von nervösen Einflüssen beim Entstehen der Anurie bereits früher zugunsten der mehr mechanischen Ursachen erörtert.

WALDOW nahm in einem Fall von 2tägiger Anurie die Nephrotomie vor. Es bestand keine Nierenkolik bzw. Nierenschmerzen, jedoch starker Durchfall und Erbrechen und fortschreitende Hämolyse. Die freigelegte Niere war klein, welk, schlaff, von bläulichschwärzlicher Färbung. Rinde und Mark zeigten undeutliche Zeichnung und dunkelschwarzbläuliche Verfärbung. Die austretende blutige Flüssigkeit hatte einen Stich ins Schwärzliche. Nach Abnahme der Klemme am Nierenstiel

wurde die Niere unter Dränierung und Tamponade der Schnittflächen versenkt. Dauer der Operation 1 h. Kollaps. Digalen. Kochsalz-Infusion. Am anderen Tage nach völligem Erwachen aus der Narkose volles Bewußtsein, urinöser Geruch geringer als früher. Hochgradige Veränderung des Blutes. Makro-mikro-Poikilozyten und kernhaltige r. Bl. In einigen mononukleären Leukozyten Pigmentkörnchen. Noch an demselben Vormittag Exitus (Medizinalberichte über die deutschen Schutzgebiete 1909/10).

Die Fälle von Külz und Waldow entsprechen also nicht mehr ganz der Indikation, die ich in der 1. Auflage aufgestellt habe. Danach käme die Nephrotomie nur in Frage:

1. wenn die völlige Anurie nach 24, spätestens 48 h. noch nicht beseitigt ist, und alle anderen Mittel vergeblich versucht worden sind, weil die Gerinnungsmasse sich nach diesem Zeitraum mehr und mehr konsolidiert,
2. wenn der Kräftezustand und Puls gut ist,
3. wenn ausgesprochene Nierenkolik besteht, als Zeichen eines erhöhten intrarenalen Druckes, der dringend zu beseitigen wäre.

Strauss verlangt für die Operation bei Anurie nach gewöhnlicher Nephritis sogar das 3tägige Bestehen hochgradiger Oligurie oder fast völliger Anurie, und wenn urämische Erscheinungen entweder nahe gerückt oder schon vorhanden sind. Dann aber wäre es bei Schw. meines Erachtens mit Sicherheit immer zu spät.

Nach Barratt und Yorke wäre die Nephrotomie nur gerechtfertigt, wenn die Verstopfung der Harnwege nur die Columnae Bertini beträfe. Aber das könnte man nie vorher wissen.

Nach Werner müßte man die völlige Anurie vorher auch durch Blasen-Katheterismus feststellen, und an die Nephrotomie die Nephrostomie anschließen.

Sowohl die bisherigen operativen Erfolge bei Schw.-Anurie, wie auch bei der mit anderer Ätiologie, lassen heutigentages ein operatives Eingehen mit Recht als bedenklich und nur gerechtfertigt erscheinen, wenn alle Mittel erschöpft waren, und meine obige Indikation voll und ganz zutrifft. Vgl. auch die letzte Ausgabe von Strauss, „Die Nephritiden“ (1920). Unter den obigen Voraussetzungen halte ich aber meine Indikation gegenüber A. Plehn (1914) aufrecht, angesichts der trostlosen Prognose, die ein Abwarten erst recht bringt.

Aderlaß,

schon von Cardamatis seinerzeit empfohlen, ist bei Beginn der Anurie unter allen Umständen zu versuchen, wenn der Kräftezustand befriedigend und die Anämie nicht eine bedrohlich schwere und schnelle geworden ist.

Dann aber entnehme man gleich 500—600 ccm Blut. Selbstverständlich handelt es sich hier um Leben und Tod. Man sieht nämlich Fälle, wo, nachdem erst die Anurie eingetreten, die Hämolyse **nicht** gleich schnelle Fortschritte macht, wo also, bei einem relativ gleichbleibenden Stande des Hb. auf etwa 50% der Eingriff gerechtfertigt wäre.

Injektion von Nierenextrakten.

Nachdem Brown-Séquard gezeigt, daß es möglich ist, mit Hilfe von Nierenextrakt bei nephrektomierten Tieren das Auftreten urämischer Erscheinungen zu verzögern, erprobte Ringenbach den Nierenextrakt (Nephrine), eine Lösung von 1 Teil Schweineniere und 2 Teilen physiologischer Seesalzlösung. Nach Injektion einer Ampulle, enthaltend 2—3 ccm, sah Ringenbach die Anurie bei französischen Kolonialsoldaten, an der sie bereits 15 bzw. 15 oder 16h. litten, nach wenigen Stunden verschwinden und unter Temperaturabfall Heilung eintreten. Weitere Erfahrungen darüber stehen noch aus.

Glukose und Laktose.

Im Policlinico, Sez. pratica 1915, H. 21, S. 707 wird Injektion von 250—500 ccm einer 4,7%igen Lösung empfohlen. (Vgl. auch die schon früher als Diuretikum erwähnte Dextroselösung.)

Auch Blasenspülungen wurden empfohlen, um durch Weiterleitung des Reizes mit Hilfe der Ureteren erregend auf die Sekretion zu wirken!

Daß Ureteren-Katheterismus anregend auf die Nierensekretion wirken kann, ist ja bekannt. Indes dürfte es meist bedenklich sein, einen Schw.-Kranken einer derartigen, ihn vielleicht aufregenden Maßnahme zu unterziehen.

Rekonvaleszenz.

(Betr. Chininkur vgl. oben.)

Nach Eintritt des Beginns der Rekonvaleszenz, und nachdem sich die Magentätigkeit gehoben hat, suche man die akute Anämie durch Eisen-, Arsen- bzw. durch Arsen- (z. B. Elarson-) Astonin-, Optarson-Präparate usw. zu bekämpfen. Gerade in diesen Fällen wirkte auch Hämatogen oft recht gut. OLPP rät aber ab, während der Rekonvaleszenz Eisen zu geben, da die Gewebe bereits durch die Hämolyse eisenüberladen seien.

Je schneller wir die Bluterneuerung bewirken, je eher haben wir Aussicht, die Wirkung der hämolytischen Faktoren durch antihämolytisch wirkende aufzuheben.

Weiteres zur Bluttransfusion.

Das beste und schnellste Mittel von allen für Bluterneuerung ist intravenöse Übertragung abgestimmten Blutes. M. E. ist es dringendes Erfordernis, daß jeder Arzt in einer Schw.-Gegend ständig über Serum von Gruppe 2 und Gruppe 3 verfügt, um an Hand des folgenden Schemas stets schnell den passenden Blutspender finden zu können. Bekanntlich zerfallen die Mitglieder einer jeden Rasse in 4 Blutgruppen, die sich voneinander bezüglich Hämolyse und Agglutination der r. Bl. unterscheiden.

Betreffs der theoretischen Grundlagen vgl. STEFFAN (1923). Die größeren hämatologischen Institute halten diese Ur-Sera meist vorrätig, in Nord-Amerika wohl allgemein.

Man bringt je mit besonderer Pipette je 1 Tropfen von Serum 2 und 3 auf einen reinen Objektträger (Serum 2 links, Serum 3 rechts) und vermischt je einen kleinen Tropfen des zu untersuchenden Blutes (jedesmal mit besonderem reinem Glasstäbchen oder Streichhölzchen) mit Serum 2 und Serum 3. Nach 1 Minute sieht man, evtl. mit Lupe oder Linse von Okular 1 bzw. 2, bei spezifischer Agglutination eine dichte körnige Agglutination, während bei nichtspezifischer Agglutination nur eine feine, ganz gleichmäßige Trübung eintritt. Nach 4 Minuten verschwinden die Unterschiede zwischen spezifischer und nichtspezifischer Agglutination. Man braucht also im ganzen 2 Objektträger, einen für Untersuchung des Blutes des Blutspenders, einen des Empfängers.

Spender gehört zu Gruppe	wenn das Spender-Blut agglutiniert mit Urserum 2	3
I	+	+
II	—	+
III	+	—
IV	—	—

Wenn also das Blut des Spenders reagiert mit + mit Urserum 2 und 3 gehört es zu Gruppe I, mit — mit Urserum 2 und + mit Urserum 3, zur Gruppe II usw.

Ich selber injiziere, nachdem das Blut des Spenders und des Empfängers sich als gleichgerichtet erwiesen, im ganzen 3—4 mal alle 6 bis 8 Tage, je 8—10 ccm endovenös, ohne zu defibrinieren und Natrium citricum zuzufügen. Wenn man etwa

gleichzeitig eine Nadel in die Ellbogenvene bei Spender und Empfänger einführt, gelingt es bei etwas Übung leicht, ohne daß man vorzeitige Gerinnung zu befürchten braucht. Anderenfalls verstopfen sich leicht die Rekordspritzen.

Da die Hämolysine fast immer gleich gerichtet sind mit den Agglutininen, darf man hoffen, fast stets auch gleichgerichtete Hämolysine bei Spender und Empfänger vorzufinden. Ohne die obigen Vorsichtsmaßregeln kann man unter Umständen erst recht erneute Hämolyse hervorrufen. Vor allem warne ich, falls nicht indicatio vitalis vorliegt, ohne Not große Mengen fremden Blutes während eines solchen kritischen labilen Stadiums des Empfängerblutes zu injizieren. Zur Aktivierung des hämopoetischen Systems genügen durchaus die oben angegebenen Mengen und Zeiten. Daher die bisherigen mehrfachen Mißerfolge (vgl. auch Coenen, 1919).

Einfachere Methode. (Amerikanische).

Bei Mangel an Urserum II und III kann man folgendermaßen verfahren. Man gießt von einer vorrätigen Lösung von Natr. citric. 1,5, NaCl 0,9, Aq. destill. 100 je 4 Tropfen

in	Glas I	Glas II	Glas III	
und bringt in	1 Tropfen Spenderblut + 9 Tropfen Empfängerblut	9 Tropfen Spenderblut + 1 Tropfen Empfängerblut	2 Tropfen Empfängerblut	Umschütteln, 15 Minuten stehen lassen

Hierauf mischt man auf 1 Objektträger je 1 Tropfen von Glas I, II und III mit je 1 Tropfen 0,9 NaCl-Lösung und betrachtet mit Lupe oder Mikroskop die ev. + Agglutination. + Agglutination bei Glas I würde bedeuten, daß das Serum des Spenders agglutiniert (und hämolysiert), bei Glas II, daß das Serum des Empfängers agglutiniert (und hämolysiert), bei Glas III, daß das Serum des Empfängers Autoagglutination zeigt. Im Falle I wäre das Serum des Spenders unbedingt abzulehnen, ebenso im Falle II bei stärkerem Ausfall der Reaktion, am besten überhaupt im Falle II.

Ist die obenerwähnte endovenöse Infusion, die m. E. am wirksamsten ist, aus äußeren Gründen nicht möglich, genügt auch intramuskuläre Injektion in den oberen äußeren Quadranten des Musculus glutäus maximus mit nachfolgender kräftiger Massage. Dies alle 8 Tage 3—4 mal wiederholen.

P. Prophylaxe des Schwarzwasserfiebers.

Die allgemeine Prophylaxe des Schw. ist auch die der M. Darüber sind mit Górgas alle modernen Forscher einig. Ich verweise daher auf den betr. Abschnitt bei M.

Bezüglich der speziellen Prophylaxe derjenigen, die bereits einmal Schw. hatten, sei bezüglich der genauen Kontrolle des Blutes und Urins (Albuminurie und Urobilinurie) auf das früher Gesagte verwiesen.

Man gebe diesen das prophylaktische Ch. am besten ein für allemal in refracta dosi, bei besonderer Empfindlichkeit sogar in Einzeldosen von 0,1 g.

Bei etwaiger Heimsendung aus den Tropen lege man, wenn irgend möglich, gerade bei Schw.-Rekonvaleszenten Zwischenstationen ein, um infolge des plötzlichen Klimawechsels nicht neue Anfälle hervorzurufen. Es ist Tatsache, daß z. B. alte Afrikaner auf der Rückfahrt, auf der Höhe des nördlichen Wendekreises angekommen, Fieber- und Schw.-Anfalle bekommen können. Aus diesem Grunde ver-

meide ich es möglichst auch, Schw.-Kandidaten in den europäischen Winter heimzusenden. Mindestens muß ein 3—4wöchentlicher Urlaub auf den Kanarischen Inseln oder auf Madeira vorhergegangen sein; dies bei der Rücksendung der Westafrikaner. Für die aus Ostafrika oder Südasien Kommenden käme ein Aufenthalt in Ägypten oder in Südeuropa in Frage. Eine Wiederaussendung in die Tropen soll erst erfolgen, wenn das Blut völlig normale Verhältnisse zeigt, und Ch. in therapeutischen Dosen, mindestens in refracta dosi, gut vertragen wird. Wenn die Ch.-Überempfindlichkeit in den Tropen seinerzeit sehr stark ausgeprägt war, mache man die Wiederaussendung von der Art und dem Orte der Beschäftigung abhängig. Man wird solche Leute nicht wieder in körperlich und geistig anstrengende Tätigkeit in dem tropischen, fieberverseuchten Flachlande versetzen.[1])

Wie weit die Resultate KRITSCHEWSKYS und MURATOFFAS ev. auch prophylaktisch verwertbar sind, müßten noch weitere Untersuchungen lehren.

Wünschenswert für den weiteren Ausbau der Prophylaxe wäre auch eine jahrelang fortgesetzte, genaue klinische, experimentelle und Sammelforschung in allen Schw.-Gegenden, unter Zugrundelegung eines gemeinsamen Schemas und Fragebogens.

Jedenfalls ist die Bekämpfung dieser gefürchtetsten Krankheit der M.-Länder schon jetzt weitgehend gefördert worden. Es besteht daher die Hoffnung, daß mit der endgültigen Lösung der ätiologischen letzten Probleme wir dem stolzen Ziele immer näher kommen werden, der wahren hygienischen Eroberung wichtigster Gebiete der ganzen Erde.

Nachträge.

1. Nachtrag zur Impf-Malaria der Paralytiker.

1. Nach einer schriftlichen Mitteilung der Irrenanstalt Dalldorf bei Berlin werden dort 2 Tertianastämme verwandt, von denen der erstere (Stamm HEHDE) bereits 51 Passagen durchgemacht hat, der andere Stamm (JESCHKE) 20. Obgleich nun bei dem ersteren bei wiederholten Untersuchungen (durch A. PLEHN u. CL. SCHILLING) angeblich niemals Gameten gefunden wurden, erwies er sich als ebenso leicht durch Ch. beeinflußbar wie der andere (mit 3,0 Ch., ZIMMER). Ständig gametenlose Stämme sind von auderer Seite MÜHLENS u. KIRSCHBAUM, JORKE u. MACFIE etc. noch nie bestätigt worden. Ad infinitum werden sich gametenlose Stämme keinesfalls fortzüchten lassen.

2. YORKE und MACFIE (1924), vgl. Anmerk. S. 417, scheinen geneigt, die leichte Heilbarkeit ihrer Fälle von Impfmalaria in Verbindung zu bringen mit der Tatsache, daß es sich hier um primäre Infektion handelte. Dem dürfte aber doch gegenüberstehen, daß auch primäre Infektionen selbst bei kräftiger Therapie nicht selten zu Rückfällen neigen, und daß man oft gerade bei Rezidiven mit relativ schwachen Dosen eine vorübergehende Sterilisierung erzeugen kann.

Diese Autoren hatten Paralytiker sowohl nach künstlicher Blutübertragung wie auch nach Impfung durch infizierte An. mit T.-Pa. gleichmäßig leicht heilen können. Das Erstere war bereits durch Deutsche Autoren (MÜHLENS, KIRSCHBAUM u. a.) festgestellt. Ich hatte die leichte Heilbarkeit der Impfmalaria der Paralytiker durch das künstliche lange Ausschalten der Sporogonie erklärt. Diese Erklärung muß nach den obigen Mitteilungen fallen gelassen werden. (Vgl. Transact. R. Soc. Trop. Med. & Hyg. Vol. 18. N. 1 u. 2.)

---

2. Zoophilie und Misanthropie des An. maculipennis.

Vgl. hier auch die neuere Arbeit von E. MARTINI (1924). Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg. N. 6.

Kleine Korrigenda bzw. Ergänzungen. S. 583.

S. 583.

---

[1]) In Europa empfehle ich zur späteren Nachbehandlung die Bäder von Kissingen, Neuenahr, Mergentheim, Karlsbad.

Literatur über Schwarzwasserfieber.

Fehlende Angaben vgl. unter „Monographien über Malaria" und unter „Allgemeine und spezielle Pathologie", sowie „Therapie".

1912 ACHARD, CH. u. SAINT-GIRONS, F., Fièvre Bilieuse Hémoglobinurique. Remarques sur la Pathogénie de l'Hémoglobinurie. Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpit. de Paris. N. 19.

1912 ACHARD, CH. et CH. FOIX, Opsonisation des globules rouges par les sérums hémolytiques. Cpt. rend. hebdom. des séances de la soc. de biol. S. 18.

1881 AFANASSIEW, Beitrag zur Pathologie der Malariainfektion. Virch. Arch. B. 84.

1883 Derselbe, Über Ikterus und Hämoglobinurie durch Toluylendiamin. Z. f. klin. Med.

1884 Derselbe, Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Nieren und in der Leber b. einigen m. Hämoglobinurie oder Ikterus verbundenen Vergiftungen. Virch. Arch. B. 98

1911 ALESSANDRINI, P., Ricerche sul meccanismo dell' emolisi per veleno del Cobra, con considerazioni sul suo diagnostico. Policl. Sez. Med. H. 3.

1918 ARKWRIGHT, J. A. & LEPPER, E. H., A series of 16 cases of Blackwater fever occuring in the Eastern mediterranean. Trans. Soc. Trop. Med. and Hyg. B. 11. N. 4 und Journ. Roy. Army Med. Corps. B. 30. N. 4.

1918 AMENILLE, P., SOURDEL, M. & MACORELLE, A. P., Un cas de bilieuse hemoglobinurique. Bull. et Mém. Soc. Méd. de Paris. V. 34. N. 19/20.

1917 ARMAND-DELILLE, P., PAISSEAU & LEMAIRE, Note sur les caractères de la bilieuse hémoglobinurique observée chez les paludéens de l'armée d'Orient. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpit. de Paris. V. 33. N. 21—22.

1917 Dieselben, Le paludisme macédonien. Masson et Cie., Paris.

1904 ASCOLI, Successioni morbose della malaria. Policl. soc. med. fasc. 11—12.

ASHBURN, P. M., VEDDER, E. B and GENTYR, E. R., A Spirillum in the blood of a case of Black-Water-Fever. Bull. Manila Med. Soc. B. 4. N. 12.

1896 BACCELLI, Emoglobinuria da malaria, ecc. Il Policlinico, 15 genn.

1908 BALFOUR u. ARCHIBALD, 3. Rep. of the Wellcome Research Laboratories at the Gordon Memorial College Khartoum.

1912 BANTI, G., La splenomegalia emolitica. Sperimentale. 66. S. 91—122.

1909 BARRATT, J. O. W. u. YORKE, W., An investigation into the production of blackwater. Ann. Trop. Med. Parasitol. Liverpool. 1. Okt.

1910 Dieselben, Blackwater fever. Ebenda. V. 3. S. 256.

1912 Dieselben, Über Hämoglobinämie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Orig. 12. S. 333—352.

1910 BARRATT, WAKELIN, The Definition of Blackwater Fever. Transact. of the Soc. of Trop. Med. and Hyg. 1910. N. 8.

1913 Derselbe, Recent experimental research bearing upon blackwater fever. Ann. Trop. Med. and Parasitolog. 1913, Series T. M. V. 7. N. 3 B.

1914 BARRATT, J. O. W. u. YORKE, W., The Relation of Bile Pigments to Haemoglobin. — Ebenda. N. 3.

1914 Dieselben, The Production of General Symptoms in Haemoglobinaemia. — Brit. Med. Jl. S. 235.

1914 BARRETO, M. G., Febre Biliosa Hemoglobinurica. Contribuição para o Estudo da sua Etiologia. — Arquivos de Hygiene e Patologia Exóticas. 31. Okt. V. 4.

1907 BASSETT-SMITH, P. W., Haemoglobinuric fever with long latent period. J. trop. med. 15. II.

1893 BASTIANELLI e BIGNAMI, Sulle emoglobinurie da malaria. Bullettino della Società Lancis.
1896 BASTIANELLI, G., Le emoglobinurie da Malaria. N. 11 Ann. di Med. Nav.
1918 BAUR, J., BOCCA & TULASNE, Résistance globulaire, paludisme et quinine. Bull. et Mem. Soc. med. Hôp. de Paris. N. 8—10.
1922 BECK, R., Über Therapie und Pathologie des Schwarzwasserfiebers. M. m. W. N. 38.
1874 BÉRENGER-FÉRAUD, De la fièvre bilieuse mélanurique des pays chauds etc. Paris. Delahaye.
1878 Derselbe, De la Fièvre Bilieuse Inflammatoire aux Antilles et dans l'Amérique.
1879 Derselbe, Notes sur deux cas de fièvre bilieuse mélanurique. Arch. de méd. nav.
1892 BÉRENGER-FÉRAUD et TROUETTE, Note sur la composition de l'urine de la fièvre bilieuse, dite hématurique. Gaz. de hôp. N. 145.
1906 BERNARDO, F., Bruto de Costa, Estudos sobre a etiologica da febre biliosa hemoglob. Arch. hyg. pathol. exoticas. V. 1.
1914 BIJON, R., Quelques résultats expérimentaux au sujet de la pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Ann. d'hyg. et de méd. colon. B. 17. N. 1.
1915 Derselbe, Étude expérimentale chez l'homme de l'influence de la quinine dans la pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Bull. d. l. Soc. d. Path. B. 18. S. 597.
1908 BILLET, E., Du traitement de la fièvre bilieuse hématoglobinurique des paludéens. Ebenda N. 7.
1923 BLACKLOCK, R., The Etiology of Blackwater Fever. Annals of Trop. Med. & Parasitology. B. XVII. N. 1.
1922 BLANCHARD, M. & G., LEFROU: Sur un spirochète trouvé dans le sang de cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique et son action pathogène. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. B. 175. N. 15.
1922 BLANCHARD, M., LEFROU, G., LAIGRET, Note préliminaire sur des cas d'ictères épidemiques observés à Brazzaville (A. E. F.) Bull. Soc. Path. Exot. S. 385.
1922 BLANCHARD, M. and G. LEFROU, „Présence de spirochètes dans le sang d'européens atteints de fièvre bilieuse hémoglobinurique. Le problème étiologiques de cette spirochétose.“ Note préliminaire à l'Académie des Sciences. Ebenda S. 699—722.
Dieselben, Note by MESNIL on discovery of spirochaetes in a third case of blackwater fever by BLANCHARD and LEFROU. Bull. Soc. Path. Exot. V. XVI. S. 297.
1906 DE BLASI, Intorno alla presenza di emolisine nella malaria umana. Atti Soc. p. gli studi sulla Malaria. V. 7.
1908 Derselbe, Emolisine e sostanze antiemolitiche nel siero dei malarici. An. Med. Nav. e Col. N. 2.
1909 Derselbe, Sulla presenza di sost. emol. nel siero di due malarici emoglobin. Atti Soc. per gli studi sulla Malaria. V. 10.
1909 Derselbe, Ricerche sull' emolisi. Policlinico, Sezione pratica. Fasc. 27.
1910 DE BLASI e VERDOZZI, Ulteriori ricerche sulla dimostrazione di sost. emol. ecc. Malaria. N. 3.
1912 BOIDIN, L. und CH. FLANDIN, Procédé rapide de diagnostic de l'hypercholestérinémie à l'aide de la saponine. Cpt. rend. hebdom. des séances de la soc. de biol. B. 72. S. 28—30.
1906 BONFIGLIO, Febbre ittero ematurica malarica simulante un intossicamento chininico. Policl. sezione p. N. 10.
1914 BOUFFARD, G., De quelques considérations d'ordre épidémiologique sur le paludisme. Bull. de la Soc. de Path. Exot. Tome 7. N. 1. S. 25.
1913 BOYÉ, Fièvre Hémoglobinurique, Essai de Traitement par le Sérum Antivénimeux. Ann. d'hyg. et de méd. colon. V. 16. N. 2.
1914 Derselbe, Relations entre la consommation de la quinine et la fréquence de la fièvre bilieuse hémoglobinurique au Tonkin. Ebenda. B. 17. N. 1.
1916 BOZZOLO, C., Le Emoglobinurie. (Sistemazione e Revisione Clinica.) Siena. S. Bernardino.
1903 BRAULT, J., Note sur la fièvre hémoglobinurique en Algérie. Janus. 8. S. 561.
1914 Derselbe, De l'urobilinurie dans le congestions hépatiques d'origine palustre. Bull. Soc. Path. Exot. N. 7.
1910 BREEZE, G., Observations on blackwater fever in Tangier. Journ. of trop. med. hyg. 15. Aug.
1906 BREM, W. V., Malarial hemoglobinuria. Jl. Amer. Med. Assoc. 8. Dez. S. 1896.
1910 Derselbe, Treatment of Blackwater Fever. Proceedings of the Canal Zone Med. Ass. S. 95.
1912 Derselbe, The Etiology of Blackwater Fever. Archives of Internal Medicine for February.

1906 BRODEN, A., Rapport sur les Travaux du Laboratoire Médical de Léopoldville de 1900 à 1905. Brüssel.
1906 Derselbe, L'Hémoglobinurie au Congo. Trav. Lab. Méd. Léopoldville, Brüssel. S. 1—70.
1913 BROWN, WADE H., The Renal Complications of Hematin Intoxication and their Relation to Malaria. Arch. Internal Med. 15. Sept. V. 12. N. 3.
1907 BUCHANAN, W. J., The third factor in the etiology of blackwater fever. Brit. med. jorn. N. 2417.
1915 BURKITT, R. W., Blackwater Fever. Lancet. 1. Mai. S. 908.
1909 BURTON-CLELAND, J., Is blackwater fever the expression of anaphylaxis to a malarial plasmodium? Jl. trop. med. hyg. 15. Okt.
1899—1900 VAN CAMPENHOUT et DRYEPONDT, Fièvre bilieuse hémoglobinurique. Trav. Lab. Méd. Léopoldville, Bruxelles. I. 51—117.
1901 Dieselben, Fièvre bilieuse hémoglobinurique. Journ. méd. de Brux. N. 26, 27.
1910 CAPOGROSSI, Un caso di emoglobinuria di terzana primaverile con albuminuria secondaria. Atti soc. p. gl. studi d. malaria.
1900 CARDAMATIS, JEAN P., Considérations générales sur la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Bulletin de la Société de médecine de Gand. Octobre.
1900 Derselbe, La fièvre bilieuse hémoglobinurique. La Grèce médicale. N. 4.
1902 Derselbe, La fièvre bilieuse hémoglobinurique, observée en Grèce. Statistique — Etiologie — Traitement. Rev. Méd. Afrique Nord. Paris. S. 1—53.
1910 Derselbe, Quelques mots sur l'étiologie et la pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Devons nous la traiter par la quinine? Bull. soc. pathol. exot. V. 3. S. 104.
1911 Derselbe, Traitement de 115 cas d'hémoglobinurie chez des paludéens. Extrait du Bulletin de la Société de Pathologie Exotique. Paris. Masson & Co.
1911 Derselbe, Observations microbiologiques et histologiques sur 80 cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique. Centralbl. Bakt. (usw.) 1. Abt. Orig. Jena. S. 378.
1912 Derselbe, Les Hémoglobinuries chez les Paludiques etc., peuvent-elles être des Phénomènes de l'Anaphylaxie? Bull. Soc. Path. Exot. V. 5. N. 75.
1907 CARDUCCI, Le emoglobinurie da chinino in individui affetti da terzana primaverile e da quartana. Atti d. soc. p. gl. studi d. malaria.
1908 Derselbe, Sul potere emolitico delle urine di malarici affetti da emoglobinuria da chinino. Policlinic Sez. prat. Fasc. 2.
1905 CASAGRANDI, Isolisi ed autolisi nel sangue degli animali e dell'uomo malarici. Atti della Soc. p. gli studi della Malaria. V. 6. S. 55.
1906 Derselbe, Antiemolisine ed emolisine coctostabili nell' inf. mal. dell' uomo. Ebenda. V. 7.
1912 CASTELLANI, A., Note on certain cell inclusions. Jl. trop. med. a. hyg. 15. S. 334.
1914 CAVINA, G., Ematuria da urotropina. Policl. Sez. prat. Anno 21. Fasc. 18.
1902 CELLI, CASAGRANDI e CARDUCCI, Primi tentativi di ricerca di una emolisina nella Malaria. Atti della Soc. p. gli studi sulla Mal. V. 3. S. 146.
1903 Dieselben, Ulteriori tentativi per la ricerca ecc. Ebenda. V. IV. S. 59.
1908 CHRISTOPHERS, S. R. and BENTLEY, C. A., Blackwater fever. Sc. Mem. Off. Med. Dep. Gov. India, Simla. N. 35.
1908 Dieselben, Note on the Phagocytosis of Red Blood Corpuscles in the Spleen of a Case of Black water Fever. Indian Med. Gaz. V. 43. N. 3.
1909 CHRISTOPHERS, S. R., Blackwater fever and the intimate pathology of malaria. Bombay medical congr. Jo. trop. med. hyg. 1. Juli.
1903 CLOUGH, Some observations of blackwaterfever. Med. A. Report, Lagos for the year 1901/02.
1919 COENEN, H., Soll man bei Schwarzwasserfieber lebendes Blut überleiten? M. med. W. N. 11.
1913 COLES, A., Protozoal-like structures in the blood in a case of Blackwater Fever. Lancet. S. 1230.
1916 CONNAL, A., Report of the Medical Research Institute for the Year 1916. Lagos: Govt. Press.
1922 Derselbe, Annual Report on the Medical Research Institute for the Year 1919. S. 3—11.
1914 CONIGLIO, C., Un caso di febbre Ittero-emoglobinurica da Chinino. Lavori d. soc. Ital. di Patologia Esotica. S. 159—161.
1898 CONNOLLY, R. M., African haemoglobinuric fever, commonly called blackwater fever. Brit. med. Journ. Sept. 24. S. 882.

1906 DA COSTA, B. F., Estudos sobre a etiologia da febbre biliosa hemoglobinurica. Arch. Hyg. Path. Exot., Lisboa I, 2. S. 218.
1917 Derselbe, Etiologie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Sem. méd. 20. März.
1906 COSTE, Considérations sur la fièvre hémoglobinurique dans la région d'Arzew en 1904 et 1905. Arch. de méd. et Pharmac. milit. August.
1904 CRAIG, C. F., The Malarial Fevers. New York 1909.
1911 Derselbe, Is Hemoglobinuric Fever a Manifestation of Malaria or a Disease Sui Generis? Arch. of Int. Med. B. 7, 56.
1921 CRICKLOW, N., Blackwarer fever in the Salomon Islands. Jo. of trop. med. a. hyg. B. 24. N. 14.
1900 CROSS, Blackwater fever as it is seen in British Central Africa. Jl. trop. med. May.
1900 CROSS, DAVID, KERR, Blackwater fever. Jl. of trop. med. June. S. 265.
1898 CROSSE, W. H., The treatment of malarial fever and blackwater fever. Brit. m. J. 8. Oct.
1899 Derselbe, Blackwater Fever. Lancet. March 25. S. 281. April 1. S. 885.
1900 Derselbe, The histology and prevention of blackwater fever. Lancet. Jan. 6. S. 11.
1906 DAMMERMANN, Ein Beitrag z. Behandlung v. Schwarzwasserfieber. Dtsch. med. Woch. N. 23.
1900/1901 DANIELS, C. W., Notes on „Blackwater Fever" in British Central Africa. Rep. Mal. Comm.
1914 DAVID, Sur l'étiologie et la prophylaxie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Bull. Soc. Path. Exot. T. 7. N. 6.
1907 DEADERICK, W. H., A preliminary report of calcium chloride in the treatment of haemoglobinuric fever. Jo. Trop. Med. Hyg. London, Dec. S. 393.
1908 Derselbe, Hemoglobinuric fever. Memphis med. monthly. Dec. 1907 and March.
1910 Derselbe, Clinical Observations on Hemoglobinuric Fever. Malaria B. 2. H. 4. S. 195.
1914 Derselbe, Blackwater Fever. An Analysis of Thirty-four Cases. New York Med. Jl. V. 100. N. 18.
1911 DEEKS, W. E. and JAMES, W. M., A report on hemoglobinuric fever in the Canal Zone. A study of its etiology and treatment. S. 177.
1923 DELBREIL, Notes sur le paludisme à Koalack. Bull. d. l. Soc. de Path. exot. B. 16. N. 4.
1914 DEPPE, L., Ist „Pomril" ein indifferentes Getränk? Arch. f. Sch.- u. Tropenhyg. B. 18. H. 2.
1917 DEUTSCH, F., Schwarzwasserfieber bei einem Tropikarezidiv (Demonstration). M. m. W. N. 9.
1917 Derselbe, Schwarzwasserfieber nach Röntgenbestrahlung der Milz bei einem Falle von Malaria tropica. Wien. klin. Woch. S. 907.
1904 DONATH, Paroxysmale Hämoglobinurie. Z. f. kl. Med. B. 52.
1904 DONATH u. LANDSTEINER, Über paroxysmale Hämoglobinurie. Münch. med. Woch. N. 36.
1909 DONOVAN, C., Is blackwater fever due to a distinct species of Laverania? Rep. govern. hospit. Madras. u. Journ. trop. med. hyg. 1. Juli.
1920 DUDGEON, L. S., Blackwater fever. Journ. of Hyg. B. 19. N. 2.
1904 EDEBOHLS, Surgical treatment of Brights disease. New York.
1907 ENSOR, H., The prevalence of blackwater fever in the Bahr-el-Ghazal. Jl. r. arm. med. C. N. 3.
1920 FABRE, H., Essai de traitement autohémothérapique de la Fièvre bilieuse hémoglobinurique. Bull. Soc. Path. Exot. V. 13. N. 5.
1907 FINK, Blackwater Fever in Burma. Ind. Med. Gazette. S. 328.
1910 Derselbe, Blackwater Fever. Lancet. Sept. 10. S. 137.
1911 Derselbe, Blackwater Fever. Jl. Trop. Med. Hyg. 15. Sept.
1902 FISCH, R., Zur Prophylaxe des Schwarzwasserfiebers. Arch. f. Schiffs- u. Trop. N. 1.
1900 FIRKET, CH., De la nature des fièvres hématuriques des pays chauds. Bull. de l'acad. roy. de méd. de Belg.
1909 FISHER, WALTER, Blackwater fever. Journ. Trop. Med. Hyg. 15. Oct.
1900 FOUSTANOS, J., La fièvre hémoglobinurique est-elle palustre ou non? La Gréce médicale. N. 4.
1908 FONTOYNONT, La fièvre bilieuse hémoglobinurique à Tananarive. Son traitement par le Voa-fotsy (Aphloïa theoeformis). Presse médicale. 9. Sept. S. 577.
1915 FORSYTH, CH. E. P. & JAMESON, E. T., Blackwater Fever. Notes on Three Consecutive Cases. Ind. Med. Gaz. Nov. V. 50. N. 11.
1900 FOUSTANOS, J., La fièvre hémoglobinurique ést-elle palustre ou non? La Grèce médicale N. 4,
1900 Derselbe, Traitement de la fièvre hémoglobinurique. Progr. méd. S. 49.
1913 FRANCHINI, F., Intorno al alcune proprietà dell'urina di tre emoglobinurici. Policlinico Sez. pract. Fasc. 24. S. 857.

1914 FRASSETTO, Sulla presenza di emolisine endo-ed extraglobulari nel sangue dei malarici. Malaria e Malattie dei paesi caldi. S. 73.
1912 FREUND, Studien über Blutzerfall u. Bluttransfusion. D. Arch. f. klin. M. B. 105. H. 1—2.
1914 GABBI, U., Febbre emoglobinurica. Sindrome. Anatomia patologica. Diagnosi. Prognosi. Cura. Lavori della società italiana di patologia esotica. 4 Riunione, Messina il 27—28. V.
1917 GARIN, CH. GIRARD & SARRONY, Contribution à l'étude de la fièvre bilieuse hémoglobinurique au cours du paludisme. Jl. de Phys. et de Path. Gên. B. 17. N. 3.
1915 GASBARRINI, A., Studii sulla Malaria. VI. Ricerche su una particolare forma di emoglobinuria sperimentale. Sperimentale. V. 69. N. 2.
1915 Derselbe, Studi sulla malaria (VII). Contributo allo studio dell' emoglobinuria da chinino nella malaria. Malaria e Malat. d. Paesi Caldi. S. 115—130.
1915 Derselbe, Su di una forma ancora insufficientemente conosciuta di aenemia acuta febbrile con itterizia ed emoglobinuria (il favismo). 2a nota: Ricerche sierologiche. Malaria e Malattie dei paesi caldi. Fasc. 1. S. 1.
1920 GASKELL, J. F., Notes on Blackwater Fever in Macedonia. Ann. Tr. Med. & Par. V. 14. N. 1.
1920 Derselbe, Blackwater Fever in Macedonia. Brit. Med. Jl. July. S. 122.
1911 GASTON, P. et DUFOUGÈRE, W., Paludisme et fièvre bilieuse hémoglobinurique. Bull. Soc. Path. exot. T. 4. N. 5.
1912 GILBERT, A. E. CHABROL et H. BENDARD, A Propos des Auto-hémolysines spléniques. Cpt. rend. hebdom. des séanc. de la soc. de biol. 72. S. 770.
1912 McGILCHRIST, The haemolytic action of quinine and its salts, with suggestions regarding the etiology and treatment of blackwater fever. Proceeding 3. meeting. General Malaria Committee in Madras. 18., 19. und 20. Nov. 1912. Simla.
1920 GOEBEL, O., Note sur des cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique observés au Katanga. Bruxelles: Imprimerie H. Landy.
1920 GOODALL, A., Notes on Blackwaterfever. Brit. med. Jl. S. 697.
1911 GOUZIEN, THIROUX, MATHIS, LÉGER, GAIDE, LEBOEUF et THIBAULT, Parapaludisme et fièvres des pays chauds. Paris. Baillière et Fils. S. 378.
1912 GRAHAM, W. M., Report ob blackwater fever in Southern Nigeria 1899—1911. London, Waterlow. 72 S.
1913 Derselbe, The Etiology of Blackwater Fever. New York M. Jo. 22. II. B. 97. N. 8.
1911 GRALL, CH. et A. CLARAC, Parapaludisme et fièvres des pays chauds. Paris. T. 2. von „Traité pratique de pathologie exotique clinique et thérapeutique".
1917 GRALL, CH., Paludisme épidémié. Bull. de la Soc. de Path. exot. N. 3.
1907 GRATTAN, H. W., A note on blackwater fever in Sierra Leone. Journ. R. A. med. corps.
1920 GREENE, E. F., A Case of Blackwater Fever: Recovery. Lancet. 11. Sept.
1911 McGREGOR, H. J., Report of a case of Blackwater fever in British North Borneo. Journ. Trop. Med. Hyg. 15. VI.
1913 GRIENWANK, E., Quelques Considérations étiologiques et thérapeutiques sur la Fièvre bilieuse hémoglobinurique. Gaz. Hebd. des Sci. Méd. de Bordeaux. V. 34. N. 36.
1910 GRIMM, Theoretische Betrachtungen über Cholesterin bei Schwarzwasserfieber als Heilmittel, mit praktischem Versuch. D. med. W. 27. Jan.
1904 GROS, H., La Fièvre bilieuse hémoglobinurique existe-t-elle en Algérie? La Presse Medic. N. 66.
1896 GROCCO, A proposito dell' emoglobinuria da chinino nei malarici. Arch. ital. di clin. med. S. 716.
1907 DE GRUZ, F. G., Blackwater Fever in Jeypore Agency. Ind. Med. Gaz. S. 403.
1904 DE HAAN, Febris haemoglobinurica en de daarby voorkommende veranderingen in de nieren. Geneeskundig tijdschr. voor Nederlandsch-Indië, Deel 44.
1905 Derselbe, J., Die Nieren beim Schwarzwasserfieber. Arch. f. Sch. u. Trop. N. 1. S. 22. (Vgl. ferner: Mededeelingen uit het Geneeskundig Laboratorium te Weltevreden 1904. Java.
1923 HALL, G. ROWE, „Blackwater", a disease of metabolism. Jo. trop. med. a. hyg. B. 26. N. 8.
1913 HAND, A., Malarial Hemoglobinuria. South. Med. Journ. V. 6. N. 3. S. 171.
1908 HARDY, F. HALLAM, A note upon blackwater fever; its treatment as seen in Nyassaland (the Hearsey treatment), with suggestion on causation and prophylaxis. Jl. R. A. M. Co. 11.
1910 HARFORD (Discussion) Transact. of the Soc. Trop. Med. and Hyg. Juli. N. 8.
1915 HATORI, J., Blackwater Fever in Formosa. Ann. Trop. Med. & Parasit. V. 8. N. 4. S. 641.

1914 HAUSMANN, W., Die sensibilisierende Wirkung des Hämatoporphyrins. Bioch. Zeitschr. B. 30.
1901 HEARSEY, H., Observations on fifteen cases of haemoglobinuric fever in British Central Africa. Brit. m. Jo. S. 204.
1904 Derselbe, The treatment of Haemoglobinuric Fever. Brit. M. Jo. S. 544.
1905 Derselbe, Malarial fever in Br. Central Africa. Ebenda. S. 2341.
1909 Derselbe, Blackwater fever. Jl. Trop. Med. Hyg. 1. Sept.
1904 HIJMANS VAN DEN BERGH, Bydrage tot de kennis der Zwartwaterkoorts. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.
1916 HINTZE, K., Zur Theorie des Schwarzwasserfiebers. Dtsch. Med. Woch. N. 39. S. 1186.
1903 VAN DER HORST, Waarmeningen in de praktijk over Malaria. Weekbl. Nederl. Tijdschr. v. Gen. N. 6.
1919 HOUSSIAU, M., De la double clinique et du traitement hémoglobinurique. Pr. Méd. V. 27. N. 68.
1907 HOWARD, R., A case of blackwater fever occuring after twenty-three years residence in Central Africa. Jo. Trop. Med. Hyg. London. März.
1908 HOWER and STONE, Paroxysmal hemoglobinuria. Arch. Int. Med. B. III. S. 392.
1912 HUBER, O., Über d. Blutveränderungen b. Vergiftungen mit Kalium chloricum. D. m. W. N. 41.
1904 IWANOWICS, Experimentelle Untersuchungen über Icterus. Z. f. Heilkunde. S. 24.
1907 JACOBS, Malarial fevers of Cuba. New York med. journ. 1. Sept.
1902 JAMES, S. P., Malaria in India. Scient. Mem. Med. and Depts. Govt. India, Calcutta.
1905 Derselbe, Kala-Azar, Malaria, and Malarial Cachexia. Ebenda.
1909 Derselbe, Remarks introducing discussion upon the distribution of Malaria in India. Imperial Malarial Conference. S. 13.
1912 Derselbe, Comments upon Dr. LAWRENCE G. FINK's article on blackwater fever, of September 15 1911. Jo. trop. med. and hyg. 15. S. 292.
1923 JAMES, S. P. & S. R. CHRISTOPHERS, Malaria Synonyms; Definition; Geographical Distribution. In the Practice of Medicine in the Tropics von W. BYAM & R. G. ARCHIBALD. V. II. Verl. Henry Frowde and Hodder & Stoughton, London.
1917 JOB, E., Note sur le traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpit. de Paris. Jan. 18. V. 33. N. 1—2.
1919 JOERDENS, G., Beitrag zur Therapie des Schwarzwasserfiebers. „Therapie der Gegenwart", August.
1912 JOHN, M., Über therapeutische Erfolge bei Blutungen, hämorrhagischer Diathese und perniziöser Anämie durch Injektion von Serum bzw. defibriniertem Blut Gesunder. M. m. W. 59
1914 JOHNSON, J. T. C., Blackwater or Haemoglobinuric Fever. Far East Assoc. Trop. Med. C. R. Trois. Congrès Biennal. Saigon. (1913). S. 497.
1911 JONES, R. F., Tropical Diseases in British New Guinea. Trans. Soc. Trop. Med. and Hyg. IV. 3.
1912 JOYEUX, Traitement d'un cas d'hémoglobinurie quinique par l'hectine. C. r. Soc. méd. et hyg. trop. 30. V.
1911 JUNGELS, Vorläufige Mitteilungen über mehrere Fälle von Schwarzwasserfieber, beobachtet bei ostafrikanischen Negern. Arch. f. Sch.- u. Trop. S. 361.
1917 KAMINER, S. u. ZONDEK, H., Über Malariaparasitenträger. Dtsch. med. Woch. N. 14. S. 422.
1917 KANDELAKI, S., Dr., Über das Schwarzwasserfieber im Kaukasus. Erg. des Kauk. Malaria-Komitees. N. 8.
1906 KANNELLIS, Beitrag zur Urologie des mit Hämoglobinurie einhergehenden Gallenfiebers. D. Med. Woch. N. 22.
1906 Derselbe, Quelques réflexions sur le traitment de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Revue de méd. Paris. S. 516.
1906 Derselbe, Contribution à l'étiologie de la fièvre hémoglobinurique bilieuse des pays chauds. Ebenda. S. 816.
1907 Derselbe, Contribution à l'urologie de la fièvre hémoglobinurique bilieuse. S. 86.
1905 KERMORGANT, Maladies endémiques, épidémiques et contagieuses, qui ont régné dans les colonies française en 1903. Ann. d'hyg. et de méd. col. S. 424.
1905 Derselbe, Enquête sur la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Ebenda.
1923 KLIGLER, J. J., Studies on the etiology of blackwater fever. Americ. J. of trop. med. B. 3. N. 3.

1898 Koch, R., Das Schwarzwasserfieber. Arb. aus dem Kais. Ges.-Amt. B. 14. H. 2.
1899 Derselbe, Über Schwarzwasserfieber (Hämoglobinurie). Zeitschr. f. Hyg. Inf. 30. S. 295.
1899 Kohlbrugge, H. J. F., Febris biliosa haemoglobinurica und Chininintoxikation. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. B. 3. N. 2.
1907 Köhler, Die Serumforschungen der Neuzeit. Zeitschr. für ärztl. Fortbildung. N. 12.
1912 Krawkoff, Polygonum hydropiper bei inneren Blutungen. Russki Wratsch. S. 217.
1923 Kritschewsky, I. L. und A. P. Muratoffa, Zur Hämoglobinurie-Pathogenese bei Malaria. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. B. 38. N. 1/2.
1918 Kröncke, Ein Fall von Schwarzwasserfieber in Südbulgarien. Arch. f. Sch.- u. Trop. N. 18.
1917 Kubo, N., Experimentelle Untersuchung zur Pathogenese des Schw., gleichzeitig mit Bemerkung z. Wesen d. paroxysmalen Hämoglobinurie. Verhandl. Japan. patholog. Gesellschaft. V. 17. S. 81. (Referat Trop. Ass. Bull. 1919. V. 13. S. 81.)
1908 Külz, L., Über einen Fall von Nephrotomie bei Anurie nach Schwarzwasserfieber. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. Leipzig. XII. S. 508.
1909 Derselbe, Eine Theorie des Schwarzwasserfiebers auf Grund der Seitenkettenlehre und der Katalyse. Zeitschr. Malaria.
1910 Derselbe, Beitrag zu einer Cholesterin-Therapie des Schwarzwasserfiebers. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. Leipzig. XIV, 23. S. 739.
1923 Kuttner, L. und W. Loewenberg, Malaria und Schwarzwasserfieber. D. m. Woch. N. 33.
1912 Labbé, Marcel et Henry Bith, Ictère hémolytique et anémie à rechute. Bull. et mém. le la soc. méd. des hôp. de Paris. 28. S. 292.
1914 la Cava, Fr., Febbre-ittero-emoglobinurica et tannato di Chinina. Lavori d. Soc. Ital. di Patologica Esot. S. 157.
1915 Lahille, Abel, Deux Cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique observés en Cochinchine. Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpit. de Paris. S. 905.
1913 Lalor, N. P. O'Gorman, Investigation of Malaria in the District of Katha. Sept. Rangoon, Gouvernment.
1906 Landsteiner, Bemerkungen zu der vorläufigen Mitteilung über Hämolysinbildung von Baug und Forsmann. (Aus dem pathol.-anat. Inst. in Wien.) Ctrbl. f. Bakt. B. 40. H. 5.
1924 Langer, I., Autochthone Malaria und Schwarzwasserfieber bei der 6jährigen Tochter eines Prager Kriegsmalarikers. Med. Klin. N. 19.
1918 de Langen, C. D., Klinische waarnemingen bij Zwartwaterkoorts. Meded. v. Burgerl. Geneesk. Dienst in Nederl.-Indië. N. 7.
1920 Derselbe, Haematoporphyrinurie bij zwartwaterkoorts en chronische Malaria. Gen. Tijdschr. voor Nederl.-Indië. B. 60. S. 532. (Ref. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. 1921. B. 25. N. 3.)
1833 Lebedeff, Zur Kenntnis der feineren Veränderungen der Nieren bei der Hämoglobinausscheidung. Virchows Archiv. B. 91.
1912 Lehmann, Über Indikationen zur Dekapsulation der Niere. Berl. klin. Woch. 49. S. 158.
1912 Leishman, W., The Etiology of Blackwater Fever. Trans. Soc. Trop. med. a. Hyg. V. 6. N. 1.
1912 Derselbe, Cell-inclusions in the blood of a case of blackwater fever. Jl. roy. army med. corps 18. S. 493.
1921 Lejeune, E., Transfusion sanguine après hémoglobinurie grave. Ann. de la Soc. Belge de Méd. trop. B. 1. N. 3. S. 299.
1905 Lemoal, Considérations étiologiques sur la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Annal. d'hyg. et de méd. colon. S. 532.
1907 Derselbe, Considérations étiologiques sur l'hémoglobinurique des paludéens. Ebenda. S. 258.
1912 Leupolt, Ein Fall von in Deutschland erworbener Schwarzwasserfieberdisposition? April.
1904 Levy, Ludwig, Untersuchungen über die Nierenveränderungen bei experimenteller Hämoglobinurie. D. Arch. f. klin. Med. B. 81. H. 3 u. 4.
1912 Lintvarev, J. J., La destruction intrasplénique et intrahépatique de corpuscules rouges du sang dans les conditions normales et pathologiques, Ann. d. l'inst. Pasteur. 26. S. 51—79 etc.
1918 Loewenhardt, Zur Therapie des Schwarzwasserfiebers. D. m. W. N. 35.
1918 Lopez, Ernesto R., Investigaciones sobre Patogenia y Tratamiento de la Fiebre biliosa Hemoglobinurica. Gac. Méd. de Caracas. B. 25. N. 3.

1913 LOVELACE, C., The etiology and treatment of hemoglobinuric fever. Report of five hundred and fourteen cases. Arch. Intern. Med. Chicago, Juni. XI, 6. S. 674.
1902 LOW, G. C., The differential diagnosis of yellow fever and malignant malaria. Seventieth Annual Meeting of the British Medical Association. Brit. M. Jo. 20. Sept.
1912 Derselbe, Cell inclusions in the blood of blackwater fever and other tropical diseases. Jl. of Trop. Med. a. Hyg. 15. S. 161.
1923 LOW, G. & DUNCAN, The Etiology of Blackwater Fever. Transact. Roy. Soc. Trop. Med. u. Hyg. B. 17. N. 3.
1913 LOW, GEORGE C. und WENYON, C. M., Cell Inclusions in the Leucocytes of Blackwater Fever and other Tropical Diseases. Jl. Trop. Med. a. Hyg. 2. Juni. V. 16. N. 11.
1903 LUZZATO, Emoglobinuria familiare in malarici. Riforma medica. N. 6.
1922 MACMILLAN, R. J. A., Report on Blackwater Fever in Uganda for 1922. Uganda Protectorat Ann. Med. & San. Rep. for 1922.
1913 Malay States, Report from the Institute for Medical Research for the Period October 1st, 1912 to March 31st, 1913. Colonial Office June.
1914 Federated Malay States. Thirteenth Annual Report of the Institute for Medical Research, Kuala Lumpur, Gouvernment.
1902 MANN, Über gleichzeitiges Vorkommen von Malaria, Schwarzwasserfieber und Ankylostomiasis. Arch. f. kl. Med. B. 74. S. 523.
1900 MARCHOUX, E., Etiology and prophylaxis of the haemoglobinuric attack. Brit. m. Jo. S. 40.
1901 MARCHIAFAVA u. BIGNAMI, Malarial haemoglobinuria. Twentieth century practice. New York. S. 499.
1911 MARCHIAFAVA u. NAZARI, Nuovo contributo allo studio degli itteri cronici emolitici. Policl. B. 18. H. 6.
1912 MARCORA, F., Über die Anaphylatoxinbildung in vitro durch Trypanosomen (Nagana). Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Orig. 12. S. 395—601.
1911 MARSHALL, D. G., A case of blackwater fever. Lancet. Mai.
1906 MASTERMANN, Haemoglobinuric fever in Syrien. Brit, med. Journ. Febr. 10.
1913 Derselbe, Notes on some Tropical Diseases of Palestine. Jl. of Hyg. April. B. 13. N. 1.
1918 MATKO, Über Wechselbeziehungen zwischen Harn und Chinin in der Hämolyse. W. kl. W. 3 u. 5.
1912 DA MATTA, A. A., A febre biliosa hemoglobinurica no Amazonas e o seu tratamento pela Cecropia. Revista Med. de S. Paulo. N. 18.
1914 DI MATTEI, Febbre Emoglobinurica. I. Definizione. II. Distribuzione geografica. III. Epidemiologica. IV. Etiologia. V. Patogenesi. VI. Profilassi. Lavori della Società italiana di patologia esotica. Rom. S. 116.
1909 MAY, AYLMER, W., Blackwater fever. A suggestion for treatment. Jl. Trop. Med. Hyg. 2. VIII.
1923 MENDEL, BR., Eine Leberfunktionsprüfung m. intravenöser Phlorrhizininjektion. D. m. W. 24.
1919 MENDELSON, RALPH W., Tropical diseases observed in Siam. Jo. Am. Med. Ass. B. 72. S. 1199.
1899 MENSE, C., Aus einer Umfrage über das Schwarzwasserfieber. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. B. 3. N. 2. 3 u. 4.
1915 MICHELI, F., Osservazioni e ricerche sull' emoglobinuria parassistica a frigore. La Clinica Medica Italiana. N. 4, 8, 9.
1911 MILLER, J. W., Über die Histologie der Niere bei Hämoglobinurie auf Grund elektiver Hämoglobinfärbung. Zbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. B. 22. N. 23.
1910 MITCHELL, J. BRUCE, The Dominance of Etiology in Modern Medicine. Brit. Med. Jo. S. 246.
1900 MOFFAT, R. U., Principal Medical Officier's Report for the Year ending December 31, Uganda Protectorate.
1902 Derselbe, Blackwater fever. Brit. med. Journ. Jan. 25. S. 195.
1902 DE MONTORO, FR., Über einige schwere Formen von Malaria. Klin. Therap. Woch. N. 23—25.
1920 MORESCHI, C., Contributo allo studio delle emaglobinurie nei malarici (emoglobinuria da chinino e cinconina). Policl. Sez. med. V. 27. N. 6.
1910 MOSS, Studies on iso-agglutinins and iso-hemolysine. Johns Hopkins Hosp. Bull. V. 21. S. 63.
1911 MOSS, W. L., Paroxysmale Hämoglobinurie. Folia serologica. B. 7. H. 12.
1920 MUÑOZ, R., Le cyanure de mercure dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Bull. de la soc. de pathol. exot. B. 13. N. 1.

1895 MURRI, Sull' intossicazione da chinino. Il Policlinicò.
1896 Derselbe, Über Chininvergiftung. D. m. Woch. N. 8 u. 9.
1913 MÜHLENS, P., Bericht über eine Malariaexpedition nach Jerusalem. Ztrbl. f. Bakt. H. 1.
1913 NAPIER, A. H., Is Syphilis a Factor in Blackwater Fever? Ind. M. Gaz. Okt. V. 48. N. 10.
1910 NARDELLI, G., Sulle emolisine nel siero dei malarici. Atti della Società per gli studi della malaria. V. 11.
1908 NÉMORIN, Traitement de la bilieuse hémoglobinurique. Arch. d. thérap. d'hyg. d'assiss. col. 1. 4.
1917 NETTER, L., Résistance des hématies déplasmatisées aux solutions chloruées hypotoniques dans le paludisme. Presse médicale. S. 687.
1913 NEWELL, A. G., The Etiology of Blackwater Fever. Trans. Soc. Trop. Med. a. Hyg. April. V. 6. N. 5.
1919 NIERENSTEIN, M., Haemoquinic Acid. A New Disintegration Product of Quinine present in the Urine especially in „Blackwater" Fever. Jl. Roy. Army Med. Corps. V. 32. N. 3.
1905 NOCHT, Verhandlungen des Deutschen Kolonialkongresses.
1906 Derselbe, Schwarzwasserfieber. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. B. 10. H. 5.
1906 NISSLE, Blutparasiten und Erythrocytolyse. Arch. f. Hyg. B. 54.
1912 NOLF, P., Le pouvoir autohémolytique du suc de rate. Cpt. rend. hebdom. des séances de la soc. de biol. 72 . S. 121—123.
1912 Northern Nigeria. Reports on blackwater fever in the Tropical African Dependencies. S. 45.
1912 Nyassaland. The Occurrence of Blackwater Fever in the Nyassaland Protectorate, Northern Nigeria and Sierra Leone.
1912 OLPP, Schwarzwasserfieber. Beiheft 2 zu Die ärztliche Mission.
1923 Derselbe, Malaria. Winke für Laien. Kommissionsverlag der Basler Missionsbuchhandlung.
1924 OPPENHEIMER, C. u. KUHN, R., Die Fermente und ihre Wirkungen. Verl. Georg Thieme. Leipzig. 5. Aufl. nebst einem Sonderkapitel physikalische Chemie und Kinetik.
1908 ORME, B., Cases of blackwater fever in the Malay Peninsula. Jo. Trop. Med. Hyg. London. Febr. 1.
1902 O'SULLIVAN-BEARE, D. R., Notes concerning a native remedy for blackwater fever. Lancet. Febr. 1.
1915 OTIS, E. F., A Few Cases of Blackwater Fever and of a Peculiar Entero-Colitis. Amer. Jl. Trop. Dis. a. Prev. Med. Dez. V. 3. N. 6.
1911 OSTWALD, W., Vortrag über Katalyse. Akadem. Verlagsgesellsch. Leipzig.
1902 OTTO, M., Ein in unseren Breiten erworbener Fall v. Schwarzwasserfieber b. Quartana. Deutsche med. Woch. N. 4.
1902 PANSE, O., Schwarzwasserfieber. Zeitschr. Hyg. Inf. Leipzig. B. 42. S. 1—44.
1912 PARISOT, I. und HEULLY, Chlorure de calcium et résistance globulaire. Recherches sur le pouvoir antihémolytique. Cpt. rend. Hebdom. des séances de la soc. de biol. 72. S. 39.
1905 PARSONS, Treatment of Blackwater fever by Potash. Journ. of Trop. Med. Dezember.
1918 PARSONS, L. G. & FORBES, I. G., Haemoglobinuria (Blackwater Fever). Observations on a transient form occuring amongst the troops in Macedonia. Lancet.
1915 PARROT, L., Essai sur la fièvre bilieuse hémoglobinurique en Algérie. Malariologia. V. 8. N. 1—2.
1912 PEL, L., Über familiären hämolytischen Ikterus nebst einigen Bemerkungen über das Vorkommen von Gallenfarbstoffen im Blut und im Harn. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 106. S. 239.
1876 PELLARIN, Des fièvres bilieuses des pays chauds. Paris, Baillière et Fils.
1922 PEÑA, V., Un caso de intolerancia quinica tratado por la desensibilizacion. Revista de Medicina y Cirurgia Caracas. N. 54.
1920 PHEAR, A. S., Notes on Blackwater fever in Macedonia. Journ. of R. A. med. Corps. B. 34. N. 1.
1911 PIRIE, G. J., The etiology of blackwater fever. Journ. Trop. Med. Hyg. 1. Juli.
1918 Derselbe, Blackwater fever in Africans. Trans. Soc. Trop. Med. a. Hyg. B. 11. N. 8.
1899 PLEHN, A., Die Ergebnisse einer Umfrage über das Schwarzwasserfieber. Arch. f. Sch.- u. Trop. H. 4.
1902 Derselbe, Schwarzwasserfieber und Chininprophylaxe. D. med. Woch. N. 38.
1903 Derselbe, Die Nieren beim Schwarzwasserfieber. Arch. f. Sch.- u. Trop. H. 6.
1903 Derselbe, Über die Verhütung und Behandlung des Schwarzwasserfiebers. Ebenda. H. 12.
1903 Derselbe, Ätiologie und Pathogenese des Schwarzwasserfiebers. Virch. Arch. B. 174.

1906 Derselbe, Ursachen, Verhütung und Behandlung der hämoglobinurischen Fieber in heißen Ländern. Med. Klin. N. 31—34.
1914 Derselbe, Ein Beitrag zur Kenntnis der akut hämolytischen Malaria. D. m. Woch. N. 28.
1920 Derselbe, Neuere Untersuchungen über die Entstehungsweise des Schwarzwasserfiebers. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. N. 11.
1895 PLEHN, F., Über das Schwarzwasserfieber an der afrikanischen Westküste. D. M. W. 25—27.
1899 Derselbe, Zur Ätiologie des Schwarzwasserfiebers. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. III. N. 6.
1895 Derselbe, Erwid. auf BELOW: Schwarzwasserfieber ist Gelbfieber. D. m. W. S. 485.
1875 PONFICK, Eyperimentelle Beiträge zur Lehre der Transfusion. Virch. Arch. B. 62.
1918 PORAK, R., Bilieuse hémoglobinurique paludéenne et autoanaphylaxie. Bull. et Mem. Soc. méd. Hôpit. de Paris. B. 42. N. 19—20.
1898 POWELL, ARTHUR, Haemoglobinuric fever in Assam. Journ. of Trop. Med. Dec. S. 177.
1899 Derselbe, The prevalence of blackwater fever in Assam and the Duars. Brit. med. Jo. 1. 1V.
1912 PRIBRAM, HUGO, Über den Cholesteringehalt des Blutes Gesunder und Kranker. Prag. med. Woch. 37.
1913 PRINGSHEIM, Medizinische Klinik. N. 7. S. 254. Semaine médicale. N. 10.
1909 Proceedings of the Imperial Medical Congress held a tSimla in October. Paludism. N. 1 u. 2.
1907 PROUT, W. T., Practical notes on the treatment of blackwater fever. Brit. med. jo. 9. Nov.
1909 DE RAADT, O. L. E., Febris biliosa haemoglobinurica en Malaria-Immuniteit. Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië. Deel 49. Abt. 1.
1917 Derselbe, Die komplementogene Wirkung von Chinin im Zusammenhange mit dem Entstehen des Schwarzwasserfiebers. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. B. 21. 9.
1918 Derselbe, Chinin und Schwarzwasserfieber. Bemerkungen zu Dr. MATKOS Artikel über Wechselbeziehungen zwischen Harn und Chinin in der Hämolyse. Wien. klin. Woch. V. 31. R. 22.
1902 REINHARD, F., Schwarzwasserfieber und Chinin. Wien. klin. Rundsch. N. 14.
1902 Report of the Malaria Expedition to Nigeria. Ann. Liverpool School of Trop. Med. & Parasit.
1902 Report of the Malaria Expedition to the Gambia. Ebenda.
1909 Report of the Surgeon-General of the U. S. Army, Washington.
1912 Reports on Blackwater Fever in the Tropical African Dependences. London, H. M. Stationary Office. Afrika.
1909 REYNAUD, G., Considérations cliniques sur la fièvre bilieuse hémoglob. Revue de méd. N. 7.
1923 RETZLAFF, K., Experimentelle und klinische Beiträge zur Pathologie des Ikterus. Zeitschr. f. ges. exper. Med. B. 34. H. 112.
1905 REYNAULT, J., La Fièvre bilieuse hémoglobinurique. Arch. Med. Navale. T. 85. S. 401.
1900 RICHTER, W., Ein Fall von Schwarzwasserfieber nach Euchinin. Dtsch. med. Woch. N. 23.
1913 RICHTER, GEO., The Etiology of „Blackwater Fever". Med. Record. B. 84. N. 7.
1909 RIGAUD, Traitement de la fièvre bil. hémogl. par la décoctation de Voafotsy. Ann. hyg. méd. colon. S. 388.
1915 RINGENBACH, J., L'Opothérapie Rénale dans la Fièvre Bilieuse Hémoglobinurique avec Anurie Bull. Soc. Path. Exot. V. 8. N. 3.
1919 ROBERTSON, J. A., Adrenalin in Blackwater Fever. Brit. Med. Jl. 30. August.
1923 ROBERTSON, G. E. & MOORE, Blackwater Fever. U. S. Nav. Med. Bull. B. 19. N. 4.
1911 RODENWALDT, Schwarzwasserfieber ohne Malariaanfall. Arch. f. Sch.- u. Trop. S. 360.
1915 RODHAIN, J., Quelques aspects de la pathologie indigène dans l'Ouellé. Bull. Soc. Path. Exot. S. 734.
1911 RÖMER, R., Een geval van zwartwaterkoorts bij febris intermittens tertiana. Geneesk. Tijdschr. Ned. Ind. Batavia. S. 467—474.
1910 ROSEO, G., Emoglobinuria e malaria primaverile. Policl. F. 30.
1903 ROSS and GEORGE, Experimental haemoglobinuria in a case of blackwater fever. Brit. m. Jo. 6. Mai.
1910 ROSS, R., THOMSON, D. and SIMPSON, G. C. E., A case of blackwater fever followed by a peculiar relapse without haemoglobinuria or detectable plasmodia. Ann. Trop. Med. Parasitol. Liverpool, Dez. IV.
1911 ROSS, R., Some enumerative studies in malaria, blackwater fever and sleeping sickness. Transact. of the Soc. of Trop. Med. & Hyg. N. 5.

1918 Roux (F.), Traitement de la fièvre hémoglobinurique. Presse méd. N. 42.
1919 Row, R., Notes on the Parasitology of seven cases of Blackwater fever which have occured in malaria patients at this hospital. War Office. Observations on malaria. London.
1902 Ruge, R., Über Schwarzwasserfieber. II. Deutscher Kolonialkongreß, Berlin. 10. u. 11. Okt.
1912 Derselbe, Ein Beitrag zur Ätiologie des Schwarzwasserfiebers. Dtsch. med. Woch. N. 28.
1918 Rusznyak & Weil, Bemerkungen u. Beitrag z. Therapie d. Schwarzwasserfiebers. W. kl. W. 31
1919 Rusznyak, Stefan, Zur Therapie des Schwarzwasserfiebers. W. kl. Woch. V. 32. N. 38.
1920 Derselbe, Chinin und Blut. II. Mitteilung. Chininwirkung und paroxysmale Hämoglobinurie. Biochem. Zeitschr. B. 105. H. 1—3.
1915 Salom, C. E., Prehemoglobinuria febril. Gaceta Med. de Caracas. S. 134.
1922 Salvioli, G., Beitrag zur Histologie der Niere bei Schwarzwasserfieber. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. B. 26. N. 1.
1898 Sambon, W. L., Blackwater Fever. Journ. Trop. Med. S. 70.
1909 Sant' Anna, José F., Algumas condicões etiologicas da biliosa hemoglobinuria. Med. Contemps. 1. VIII.
1913 Santamaria, J. M., Some Notes on Tropical Diseases observed in the Republic of Colombia. Jl. Trop. Med. & Hyg. V. 16. N. 7.
1911 Schäfer, H., Zur Cholesterin-Therapie des Schwarzwasserfiebers. Arch. f. Sch.- u. Trop. S. 792.
1908 Schellong, O., Schwarzwasserfieber und Chiningebrauch. Ebenda. B. 12. N. 11.
1910 Schilling, Cl., The prevention of malaria in German possessions. In Ross, The prevention of malaria, London.
1911 Derselbe, Schwarzwasserfieber. Handbuch der Inneren Medizin, Mohr und Staehelin.
1912 Schilling, V., Schwarzwasserfieber in: Spezielle Pathologie u. Therapie inn. Krankheiten von Kraus und Brugsch. B. 2. H. 2. Berlin-Wien.
1912 Derselbe, Concerning the origin and significance of Leishman's chrome cells in blackwater fever. Jo. Trop. Med. a. Hyg. N. 95. Vgl. ferner Bd. I dieses Handbuchs u. S. 491.
1912 Schittenhelm, A., Eiweißabbau, Anaphylaxie und innere Sekretion. D. m. Woch. N. 38.
1902 Schlayer, C. W., Beitrag zur Kasuistik der Malaria und des Schwarzwasserfiebers. D. m. W. 28.
1918 Schüffner, W., Over infectieuse ikterus en over het constateeren van Spirochaeten bij een klinisch als zwartwaterkoorts verloopende ziekte. Mededeelingen v. d. Burgerl. Geneesk. Dienst in Nederl.-Indië. Deel 7.
1912 Schultz, J. H., Beiträge zur Kenntnis der Alkoholhämolyse und ihrer Hemmung durch menschliches Blutserum mit besonderer Berücksichtigung des Blutserums Luetischer. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Orig. 12. S. 353—379.
1911 Schumacher, Schwarzwasserfieber bei Negern. Arch. f. Sch.- u. Trophyg. H. 20. S. 672.
1914 Sergent, Ed. u. Et., Algérie. Campagne Antipaludique de 1913. Gouvernement Général de l'Algérie. Alger.
1918 Seyfarth, C., Schwarzwasserfieber in Südostbulgarien. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. H. 7 u. 8.
1918 Derselbe, Schwarzwasserfieber auf dem Balkan. Die Erkennung und Verhütung seiner Gefahren. Ztschr. f. Hyg. u. Infektkr. Sept. 24. V. 87. N. 2.
1912 Simpson, G. C., On haemolysis in malaria fever. Ann. of trop. med. a. parasitol. 6. S. 231—233.
1912 Sirenskij, N. N., Zur Frage über die Gerinnbarkeit des Blutes bei experimenteller Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Orig. 12. S. 328—332.
1908 Skelton, D. S., Some Observations on Blackwater Fever. Jl. Royal Army Med. Corps. Juni.
1912 Derselbe, A case of Blackwater Fever and a Suggestion. Ebenda. Okt. V. 19. N. 4.
1910 Skrodzki, W., Arsenophenylglyzin bei Hämoglobinurie. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. N. 22.
1914 Soerensen, N., Die Urobilinsekretion im Harne bei Malaria, besonders beim Schwarzwasserfieber. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. N. 5.
1908 Sofer, L., Über das Wesen und die Behandlung des Schwarzwasserfiebers. Med. Bl. N. 18/19.
1913 Sorel, Traitement de la Fièvre Bilieuse Hémoglobinurique par les Injections et Lavages de Solutions Sucrées. Ann. d'Hyg. et Méd. Coloniales. Jan.-Febr.-März. V. 16. N. 1.
1923 Soromenho, L., Epidemiology of Malaria and Blackwater Fever in Portuguese East Africa between 1901—1920. Med. Jl. S.-Africa. V. 18. N. 8.
1899 Stalkartt, R. N., Haemoglobinuric fever and paludism. Brit. med. Journ. S. 654.

1913 STANNUS, The treatment of suppression in blackwater fever. Jo. Trop. Med. a. Hyg. N. 9.
1913 Derselbe, The Etiology of Blackwater Fever. Trans. Soc. Trop. Med. a. Hyg. V. 6. N. 5.
1923 STEFFAN, Die Bedeutung der Blutuntersuchung für die Bluttransfusion und die Rassenforschung. Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiologie. B. 15. N. 2.
1903 STEPHENS, J. W. W., Blackwater fever. Thompson Yates a. Johnston Laboratories Rep. V. 15. N. 1.
1907 Derselbe, Blackwater Fever. Osler's Modern Medicine, Philadelphia.
1914 Derselbe, Studies in Blackwater Fever (I.). Statistical. Ann. trop. Med. a. Parasit. V. 7.
1914 Derselbe, Studies in Blackwater Fever (II.). A Schedule of Recording Cases of Blackwater Fever. Ebenda. V. 8. N. 3.
1915 Derselbe u. STOTT, W., Studies in Blackwater Fever (III.). The Relationship of Quinine to Blackwater Fever. Ebenda. V. 9. N. 1.
1915 Derselbe, Studies in Blackwater (V.). The Duration of Haemoglobinuria. Ebenda. S. 539—542.
1903 STEPHENS, I. W. W. & CHRISTOPHERS, The occurrence of Blackwater Fever in India. Reports to the Malaria Committee of the Royal Soc. N. 8.
1903 Dieselben, On blackwater fever: its nature and prophylaxis. Thompson Yates and Johnston laboratories report. V. 5. 1.
1894 STEUDEL, Die perniziöse Malaria in Deutsch-Ostafrika. Leipzig.
1895 Derselbe, Zur Chininbehandlung des Schwarzwasserfiebers. D. m. Woch. N. 40.
1893 STIEDA, Einige histologische Befunde bei tropischer Malaria. Ztrbl. f. allg. Path. u. path. An. 4.
1908 STITT, E. R., Journ. Amer. Med. Assoc. 1, 1682.
1911 SUTTON, D. G., Haemoglobinuric fever. U. S. naval med. bull. July. S. 352.
1899 THIN, G., The parasites of malaria in the tissues in a fatal case of blackwater fever. Brit. m. Jo. June 3.
1900 Derselbe, Notes on a case of blackwater fever, with a description of the microscopical appearances. Ebenda. S. 254.
1923 THOMSON, J. G., The Common Occurence of Pseudospirochaetes in the Blood of Blackwater Fever Cases, and of Normal Human Beings and Animals when using the Technique of Blanchard and Lefrou. Jl. Trop. & Med. Hyg. B. 26. N. 15.
1924 Derselbe, Cultures of Malaria Parasites from Rhodesia and their Relation to Blackwater Fever. Transact. of the Royal Soc. of Trop. Med. & Hyg. V. 18. N. 1—2. S. 8.
1897 TOMASELLI, L'intossicazione da chinino e l'infezione malarica. Catania, Galátola.
1913 TRAUBE, Über Katalyse. Arch. f. d. ges. Physiologie. B. 153. Vgl. dort auch die übrige Literatur von TRAUBE.
1911 Uganda, Extracts from the Annual Medical Report for the Year ended 31st December, 1911. by the Principal Medical Officer, Uganda Protectorate.
1906 VAN DEN BERGH, Bijdrage tot de Kennis der Zwartwater-Koorts. Nederl. Weekbl. 1904. 2. IV.
1907 VÉDY, L., La fièvre bilieuse hémogloniburique dans le bassin du Congo. Paris, A. Maloine.
1900 VINCENT, H., Contribution à l'étiologie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Arch. de médecine et de pharmacie mil. N. 2.
1905 Derselbe, Pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, son traitement par le chlorure de Calcium. Compt. rend. Soc. de Biol. Séance de 16 décembre und ferner VINCENT, H. et DOPTER, P., Pouvoir antihémolysant in vitro du chlor. de Calcium. Ebenda.
1907 Derselbe, Pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Action antihémolysante du chlorure de calcium. Caducée 1906.
1906 VINCENT et DOPTER, Sur la resistante globulaire dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique. C. rend. Société de Biologie. 17 février. T. 60. N. 7. S. 349.
1905 VORTISCH, H., Statistik und Bericht für das 1. Halbjahr 1904 der ärztlichen Mission an der Goldküste. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. H. 8. B. 2. S. 346.
1908 WELLMAN, F. CREIGHTON, Clinical carts of a case of quartan malarial fever observed in Westafrica. Med. Record. N. 73.
1902 WERNER, H., Ist bei Schwarzwasserfieber die Nephrotomie indiziert? Dtsch. m. Woch. N. 42.
1907 Derselbe, Schwarzwasserfieberniere mit besonderer Berücksichtigung der Therapie der Anurie. Ref. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. B. 11. H. 21. S. 687.

1907 Derselbe, Über die Nieren beim Schwarzwasserfieber, mit besonderer Berücksichtigung der Therapie der Anurie. Ebenda. Beih. 6. S. 261—280.
1909 Derselbe, Blackwater fever and pernicious malaria in Panama. Malaria. Internat. Arch. Leipzig. Sept. S. 215.
1913 Derselbe, Über Cholesterin und Glyzerin beim Schwarzwasserfieber. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. B. 17. H. 1. S. 8.
1914 Derselbe, Zur Therapie der Malaria und des Schwarzwasserfiebers etc. Ebenda. B. 18. Beih. 5.
1909 Whipple, G. H., Blackwater Fever and Pernicious Malaria in Panama. Malaria. B. 1. H. 4.
1912 Widal, F., P. Abrami et Brulé, Le rôle de la rate dans l'ictère par totuylène-diamine. Cpt. rend. hebdom. des séanc. de la soc. de biol. 72. S. 732—734.
1917 Wiener, Einige Fälle von Schwarzwasserfieber. W. kl. W. N. 29.
1900 Williams, E. G., Hamilton and Williams, Mary, Hamilton, Bodies in the urine in a case of blackwater fever. Journ. of Trop. Med. Dec. S. 113.
1919 Williams, J. P., Blackwater Fever. Lancet. 24. Mai. S. 886 u. Jl. Trop. Med. & Hyg. V. 22. N. 15.
1912 Woldert, A., Microscopic Findings in Twenty-four Cases of Malarial Hemoglobinuria. New York. Med. Jl. 28. Sept. V. 96. N. 13. S. 634.
1913 Derselbe, Blackwater Fever: Its Causes and Treatment. Texas State Medical Journ. of Medicine. Dezember.
1903/04 de Wolf, Trinidad and Tobago, West-Indies. Report of the Surgeon General.
1917 Wright, Thomas E., Notes on the treatment of Blackwater Fever. New Orleans Med. & Surg. Jl. Sept. V. 70. N. 3.
1918 Wright, E. T., A case of Blackater fever with Prowazekia in the Urine. Journ. of trop. Med. a. Hyg. B. 21. N. 11.
1920 Wright, E. H., A Preliminary Paper on Observations on Black Water Fever (Haemoglobinuria) in the Coorg Province, 1917—1918, Especially as Regards its Etiological Factor, namely, a Protozoan Parasite of the Genus Piroplasma in Conjunction with the Malarial Plasmodium: or a New and Undescribed Species of Laverania malariae (Donovan's Theory). Indian. Med. Gaz. V. 55. N. 5.
1903 Yada, K., Über Schwarzwasserfieber in Taichiu auf der Insel Formosa. Iji Shimbun. Medicin Zeitung. N. 649. S. 1623. (Japanisch.) Referat v. Miura.
Yagi, Über eine Saponin-Cholesterinverbindung. Arch. für experim. Pathol. u. Pharmakol. B. 24. H. 1—2.
1912 Yofé, H., Traitement préventif des fièvres hémoglobinuriques. Revue de Méd. et d'Hyg. Trop.
1914 Derselbe, A propos de la fièvre hémoglobinurique en Palestine. Bull. de la Soc. de Path. Exot. T. VII. N. 6. S. 512.
1924 Yorke, W. & Macfie, I. W. S., Observations on Malaria made during Treatment of General Paralysis. Transact. Ro. Soc. Trop. Med. & Hyg. V. 18. N. 1—2.
1911 Yorke, W. and Ralph, W. Nauss, The mechanism of the production of suppression of urine in blackwater fever. Lancet. 19. Aug. Journ. Trop. Med. Hyg. 1. Sept. S. 266 u. Annal. trop. med. parasitol. V. 5. S. 287.
1923 Joung, W. A., A Theoretical Suggestion as to the Cause of So-called Blackwater Fever and a Few Notes on Treatment and Prophylaxis. Ann. Jl. Trop. Med. & Hyg. B. 26. B. 23.
1900 Ziemann, H., Über das Schwarzwasserfieber. Dtsch. med. Wochenschr. N. 40.
1901 Derselbe, Some Remarks concerning Blackwater fever. Journ. of tropic. Medic. 15. Jan.
1904 Derselbe, Über Chininprophylaxe in Kamerun. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg. H. 8.
1906 Derselbe, Das Schwarzwasserfieber in „Die Malaria“ von Mense's Handbuch der Tropenkrankheiten. 2. Aufl. Bd. V. (Leipzig, Johann Ambrosius Barth.)
1911 Derselbe, Diskussionsbemerkungen i. d. hämatolog. Gesellschaft. Folia haematologica. B. 11. H. 4.
1914 Zola, L., Su di forma ancora insufficientemente conosciuta di anemia acuta febbrile con itterizia ed emoglobinuria (il favismo). La nota: sul repeito ematologico. Malaria a Malattie Dei Paesi Caldi. 5. Jahrg. B. 1. S. 2.
1919 Ziocisti, Theodor, Zur Theorie des Schwarzwasserfiebers. Berl. kl. W. 49.

Literatur über einige der wichtigeren Monographien betr. Malaria bzw. verwandte Gebiete.

1914 Ascoli, T., La Malaria, Parasitologia clinica, epidemiologia, profilassi e importanza sociale. Torino.
1903 Bertrand, L. et J. Klynens, La Malaria. Paris, Baillière & fils.
1900 Brault, J., Traité Pratique des Maladies des pays chauds et tropicaux. Paris.
1915 Brooke, G. E., Tropical Medicine, Hygiene and Parasitology. London, Baillière, Tindall & Cox.
1922 Brumpt, E., Précis de Parasitologie. Masson et Co., Paris.
1923 Byam, W. & R. G. Archibald, The Practice of Medicine in the Tropics. Vol. II u. III. Henry Frowde and Hodder & Stoughton, London. Abschn. Malaria.
1910 Calkins, G. N., Protozoology. London, Baillière, Tindall & Cox.
1919 Castellani, A. & A. J. Chalmers, Manual of Tropical Medicine. London, Baillière, Tindall and Cox.
1913 Celli, A., Die Malaria nach den neuesten Forschungen. Berlin, Urban & Schwarzenberg. = La Malaria secondo le nuove Ricerche.
1903—1912—1915 Clarke, J., Protozoa and Disease. 4 parts. London, Baillière, Tindall & Cox.
1870 Colin, Traité des Fièvres intermittentes. Paris.
1907 Craig in Osler's and M'Cral's System of Medicine.
1915 Cuervo Marquez Luis, Geografia Médica y Patologia de Colombia. Contribución al estudio de las Enfermedades Intertropicales. Bogotà. New York, Libreria Colombiana, Camacho Roldan y Tamayo.
1923 Daniels, C. W., Laboratory studies in Tropical medicine. 5. Aufl. London, John Bale, Sons & Danielsson.
1905 Le Dantec, Pathologie Exotique. Paris.
1893 Davidson, A., Hygiene and diseases of warm climates. Edinburg.
1911 Deaderick, W. H., A Practical Study of Malaria. London, W. H. Saunders Company.
1916 Deaderick, W. H. and Thompson, Ll., The Endemic Diseases of the Southern States. Philadelphia u. London, W. B. Saunders Co.
1916 Doflein, F., Lehrbuch der Protozoenkunde. Jena, Gustav Fischer.
1916 Fantham, H. B., Stephens, I. W. W. and Theobald, F. V., The Animal Parasites of Man. London, J. Bale, Sons u. Danielsson.
1915 Gabbi, U., Trattato Element. di Patologia Esotica ad uso di Medici e Studenti. Roma, Giov. Bertero.
1910 Grall, Ch. et Marchoux, E., Paludisme in Traité Pratique de Pathologie exotique, Clinique et Thérapeutique von Grall, Ch. u. Clarac, A., Paris, J. B. Baillière et fils.
1901 Grassi, B., Die Malaria, Studien eines Zoologen. Jena, G. Fischer.
1921 Hartmann, M., Praktikum der Protozoologie. 4. erweiterte Auflage. Jena, Verlag G. Fischer.
1917 Hartmann, M. und Schilling, Ch., Die pathogenen Protozoen und die durch sie verursachten Krankheiten. J. Springer, Berlin.
1924 Hrgner R. & Taliaferro: „Human Protozoology". Macmillan & Co. London.
1913 Henson, Gr. E., Malaria, Etiology, Pathology, Diagnosis, Prophylaxis and Treatment. London, H. Kimpton. Glasgow, A. Stenhouse.
1913 Herms, W. B., Malaria: Cause and Control. New York, The Macmillan Co.
1915 Derselbe, Medical and Veterinary Entomology. A Textbook for Use in Schools and Colleges as well as a Handbook for the Use of Physicians, Veterinarians and Public Health Officials. New York, The Macmillan Co.
1881 Hirsch, A., Handbuch der hist.-geogr. Path. 2. Aufl. I. Berlin, Hirschwald.
1920 James, S. P., Malaria at home and abroad. London, John Bale, Sons etc.
1911 Jefferys, H. and J. L. Maxwell, The Diseases of China, including Formosa and Korea London.
1889 Kelsch et Kiener, Traité des maladies des pays chauds. Paris.
1901 Kerschbaumer, F., Malaria, ihr Wesen, ihre Entstehung und ihre Verhütung. Wien und Leipzig, Wilhelm Braumüller.
1914 King, Applied Hygiene in the Tropics. Disease Prevention, Malaria.
1923 Kudicke, R., Blutprotozoen und ihre nächsten Verwandten. (Mense's Handbuch. Bd. IV).

1912 KÜLZ, Malaria und Schwarzwasserfieber. Hamburg, Thaden.
1914 LAMBART, H. C., A practical handbook of the Tropical Diseases of Asia and Africa. London, Ch. Griffin & Co.
1913 LANGERON, M., Précis de Mikroskopie, Technique — Expérimentation, Diagnostic. Paris, Masson et Co.
1907 LAVERAN, A., Traité du paludisme. Paris.
LEWI's Publications: The diagnostics and treatment of tropical diseases. H. R. Lewis, London.
1915 LUKIS und BLACKHAM, R. J., Tropical Hygiene for Residents in Tropical and Sub-Tropical Climates. 3rd Edition. London, W. Thacker & Co. und Calcutta (Thacker, Spinkullo).
1921 MANSON, BAHR PH. H., Tropical Diseases. A Manual of the Diseases of Warm Climates. London. New York. Toronto. Cassell & Co.
1899 MANNABERG, J., Die Malaria-Krankheiten. Spez. Pathologie u. Therapie, hrsg. v. Nothnagel. B. II. Teil 2. Wien.
1902 MARCHIAFAVA, E. & A. BIGNAMI, La infezione Malarica. Manuale per Medici e Studenti. Milano, Casa Vallardi.
1911 MATHIS, C. et M. LEGER, Recherches de Parasitologie et de Pathologie humaines et animales au Tonkin. Paris, Masson & Co.
1914 MCCLURE, J. C., A Handbook of Fevers. London, Shaw & Sons.
1912 MINCHIN, E. A., An Introduction to the Study of the Protozoa with Special Reference to the Parasitic Forms. London, E. Arnold.
1921 MÜHLENS, PETER, Die Plasmodiden: in v. PROWAZEKS Handbuch (Verlag J. A. Barth. Leipzig.
1914 MUIRHEAD, W., Practical tropical sanitation. London, John Murray.
1914 NEUMANN, R. O. & MAYER, M., Atlas und Lehrbuch wichtiger tierischer Parasiten und ihrer Überträger, mit besonderer Berücksichtigung der Tropenpathologie. München, J. F. Lehmann.
1901 NEVEU-LEMAIRE, M., Les hématozoaires du paludisme. Paris.
NEWELL, W. J. R., Principles of Hygiene as Applied to Tropical Climates. London.
1922 NICHOLS, HENRY J., Carriers in infectious diseases. Williams & Wilkins Company, Baltimore U. S. A.
1920 NOCHT, B. u. MAYER, M., Malaria. Verl. S. Springer, Berlin.
1913 PATTON, W. S. & CRAGG, FR. WM., A Textbook of Medical Entomology. London, Madras a. Calcutta.
1898 PLEHN, F., Die Kamerunküste. Berlin.
1906 PLEHN, A., Tropenhygiene. Jena, Gustav Fischer (2. Aufl., von A. Plehn bearbeitet).
1912 v. PROWAZEK, ST., Handbuch der pathogenen Protozoen. Leipzig, Ambr. Barth.
1896 RHO, F., La Malaria. Torino.
1915 RILEY, WM. A. and O. A. JOHNNSEN, Handbook of Medical Entomology. Ithaca, New York. The Comstock, Publishing Co.
1910 ROGERS, L., Fevers in the Tropics. 2. Aufl. London, Henry Frowde, Hodder & Stoughton.
1911 ROSS, R., The Prevention of Malaria. London, John Murray.
1889 ROUX, Traité pratique des maladies des pays chauds. 2. édit. I.
1906 RUGE, R., Einführung in das Studium der Malariakrankheiten. Jena, Gustav Fischer.
1913 Derselbe, Die Malariaparasiten. 5. Liefg. d. Handbuches der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von KOLLE u. WASSERMANN. 2. Aufl.
1910 SCHEUBE, B., Die Krankheiten der armen Länder. 4. Aufl. Jena, Gustav Fischer.
1909 SCHILLING, CL., Tropenhygiene. Leipzig, G. Thieme.
1910 SERGENT, ED., Recherches expérimentales sur la Pathologie algérienne. (Microbiologie. Parasitologie.) 1902—1909. Alger. Ferner: Campagne antipaludique: Alger. 1910 u. folgende.
1912 SIMPSON, W. J. R., The Principles of Hygiene. London, John Bale, Sons & Danielsson.
1912 Derselbe, Maintenance of Health in the Tropics. Ebenda.
1914 Studi di Medicina tropicale. V. 1. Compiuti di Ufficiali medici e Veterinari del R. Corpo di truppe coloniali dell' Eritrea. L'Istituto Italiano d'Arti Grafiche di Bergamo.
1908 STEPHENS, J. W. W. and S. R. CHRISTOPHERS, The practical study of malaria and other blood parasites. 3. Aufl. London, Williams & Norgate.
1884 STERNBERG, Malaria and Malarial Diseases. New York.

1915 STITT, E. R., The Diagnostics and Treatment of Tropical Diseases. London, H. K. Lewis.
1899 THAYER, W. S., Lectures on the Malarial Fevers. 2. Aufl. New York. D. Appleton & Co.
1907 Derselbe, in Allbutt and ROLLESTON's System of Medicine. London, Baillière, Tindall & Co.
1914 TURNER, J. A., Sanitation in India. Bombay, The Times of India.
1821 WATSON, M., The Prevention of Malaria.
1918 WIENER, Klinik und Therapie der Malaria (Wien).
1905 WURTZ, R. et THIROUX, A., Diagnostic et Sémiologie des Maladies Tropicales. Paris, Masson et Co.
1898 ZIEMANN, Über Malaria und andere Blutparasiten. G. Fischer, Jena.

Einige periodische Zeitschriften und Berichte, welche Malaria häufiger behandeln.

(Sehr viele Aufsätze tropenmedizinischen Inhaltes finden sich natürlich auch in medizinischen Zeitschriften allgemeineren Inhaltes.)

American Journal of Hygiene (Baltimore).
American Journal of Tropical (Washington, C. S. A.) Medicine.
American Journal of Public Health (New York).
Annales d'Hygiène et de Médecine Coloniales (Paris).
Annales de Parasitologie humaine et comparée. Masson et Co. Paris.
Annales de l'Institut Pasteur (Paris).
Annali di Medicina Navale e Coloniale (Rom).
Annals of Tropical Medicine & Parasitology (Liverpool).
Archiv für Protistenkunde (Jena).
Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene (Leipzig).
Archivos Brasileiros de Medicina (Rio de Janeiro).
Archivos de Hygiene et Pathologia Exoticas (Lissabon).
Archives de l'Institut Pasteur de Tunis (Tunis).
Archives de Médecine et Pharmacie Militaires (Paris).
Archives de Médecine et Pharmacie Navales (Paris).
Archives de Parasitologie (Paris).
Atti della Società per gli Studi della Malaria (Rom).
Brazil Medico (Rio de Janeiro).
Bulletin de l'Institut Pasteur (Paris).
Bulletin de la Société de Pathologie Exotique (Paris).
Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique (Brüssel).
Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine (Hanoi & Haiphong).
Calcutta medical Journal (Calcutta).
Centralblatt f. Bakteriologie u. Parasitenkunde (Jena).
China Medical Journal (Shanghai).
Comptes Rendus de la Société de Biologie (Paris).
Comptes Rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences (Paris).
Folia Microbiologica (Delft).
Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlandsch-Indië (Rijswijk-Batavia).
Indian Journal of Medical Research (Simla).
Indian Medical Gazette (Calcutta).
Janus (Leyden).
Journal American Medical Association.
Journal of Hygiene. (Cambridge.)
Journal of Medical Research. (Boston).
Journal of the London School of Tropical Medicine (London).
Journal of the Royal Army Medical Corps (London). (War. Office.)
Journal of Tropical Medicine & Hygiene (London).
Journal of Experimental Medicine (New York).
Journal of Infectious Diseases (Chicago).
Journal of Parasitology (Urbana).

Malaria. Internationales Archiv. (Eingegangen.) (Leipzig.)
Malaria e Malattie dei Paesi Caldi (Rom).
Malarialogia
Mededeelingen uit het Geneeskundig Laboratorium te Weltevreden (Batavia).
Mitteilungen der medizinischen Gesellschaft in Tokyo.
Medizinalberichte über die deutschen Schutzgebiete (Berlin).
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro-Manguinhos).
Paludism (Simla).
Parasitology (Cambridge).
Philippine Journal of Science, Section B. Philippine Journal of Tropical Medicine (Manila).
Proceedings of the Canal Zone Medical Association (Mount Hope, C. Z.).
Proceedings of the Royal Society, Series B. (London).
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine (New York).
Propaganda Antimalarica (Neapel).
Public Health Reports (Washington).
Public Health Bulletins (Washington).
Reports of the Wellcome Research Laboratories at the Gordon Memorial College Khartoum (London).
Revue de Médecine et d'Hygiène Tropicale (Paris).
Revue Médicale d'Alger (Algier).
Scientific Memoirs by Officers of the Medical & Sanitary Departments of the Government of India (Calcutta).
Sanitätsberichte über die Kaiserlich Deutsche Marine (Berlin).
Southern Medical Journal (Nashville, U. S.).
Transactions of the Society of Tropical Medicine & Hygiene (London).
Tropical Diseases Bulletin (London).
United States Naval Medical Bulletin (Washington).
Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten (Leipzig).
Zeitschrift f. Immunitätsforschung und experimentelle Therapie (Jena).

Kleine Korrigenda bzw. Ergänzungen.

Seite 12 Abschnitt „Deutschland": Nach neueren Nachrichten der Kreisärzte ist in letzten Jahren in der Gegend von Schlochau und Peine keine autochthone M. mehr vorgekommen.

Seite 96 u. 97 gehören *An. superpictus* und *sinensis* zusammen.

Seite 245 Zeile 10 von oben lies Wiens statt Wilms.

Seite 309 Zeile 2 von unten Ilvento nicht Illento.

Seite 310 unter γ) (13. Zeile von oben) sind die Worte „b und c" zu streichen.

Seite 311 Zeile 14 von oben „Bedeutung" statt Bedeetung.

Seite 315 ist unten als Anmerkung zu setzen

[1]) Vgl. betr. Flockungsreaktion auch Heinemann (1924). Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. N. 1 u. 5.

Seite 355 unten in der Anmerkung Muñoz statt Muñez.

Seite 359 Zeile 20 von oben lies Baur statt Bauer.

Seite 391 Literatur lies Baur statt Bauer.

Seite 468 bei Unterschrift unter Fig. 139 statt Malaria-Zugänge lies Kranken-Zugänge.

Sachverzeichnis.

C. (s. a. **K.** u. **Z.**)

I.

J.

K. (s. a. C. u. Z.)

G. Pätz'sche Buchdr. Lippert & Co. G. m. b H., Naumburg a. d. S.

